

S. Mense

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Heidelberg

Neurobiologische Grundlagen von Muskelschmerz

Zusammenfassung

Mechanismen im Muskel: Der periphere Mechanismus für die *Druck- und Bewegungsempfindlichkeit* des verletzten Muskels besteht in der Sensibilisierung von Nozizeptoren. Wenn Nozizeptoren eine Ruheaktivität entwickeln, tritt zusätzlich zur Überempfindlichkeit *Spontanschmerz* auf. Muskelschmerzen (besonders die von *myofaszialen Triggerpunkten*) werden oft in andere tiefe Gewebe übertragen und damit subjektiv fehllokalisiert. Die Entstehung von Triggerpunkten ist ein rein peripherer Vorgang; die Übertragung der Schmerzen basiert dagegen auf Mechanismen im Zentralnervensystem.

Mechanismen auf Rückenmarkebene: Der Impulseinstrom von Muskelnozizeptoren bewirkt *neuroplastische Veränderungen* im Rückenmark und höheren Zentren des Zentralnervensystems. Diese Veränderungen sind mit einer Erregbarkeitssteigerung der Neuronen (einer zentralen Sensibilisierung) verbunden, die bei Patienten eine *Hyperalgesie* mitverursacht. Die Ruheaktivität der spinalen nozizeptiven Zellen (und damit der *spontane Muskelschmerz*) sind stark von Stickstoffmonoxid (Stickoxid, NO) abhängig. Eine Muskelläsion führt meist zu einer *Hemmung* des homonymen Muskels, kann jedoch in *anderen* Muskeln einen Spasmus auslösen.

Supraspinale Mechanismen: Spinale Neuronen, die Muskelschmerz vermitteln, sind einer tonischen *deszendierenden Hemmung* unterworfen. Die hemmenden Bahnen haben ihren Ursprung im Mesenzephalon und in der Medulla oblongata. Eine Fehlfunktion dieses Hemmsystems könnte bei der Pathogenese der *Fibromyalgie* beteiligt sein.

Schlüsselwörter

Muskelschmerz · Nozizeptor · Rückenmark · Neuroplastizität

Vorbemerkungen

Auf subjektiver Ebene unterscheidet sich der Muskelschmerz vom Hautschmerz dadurch, daß er einen eher dumpfen Charakter hat, schlecht lokalisierbar ist, oft mit vegetativen Symptomen (z.B. Schweißausbruch) verbunden ist und in andere tiefe somatische Gewebe (Muskeln, Gelenke, Faszien, Sehnen) übertragen wird.

Auf objektiver Ebene zeigen die sensiblen Neuronen des Rückenmarks, die Muskelschmerz vermitteln, eine ausgeprägtere Konvergenz von kutanen, muskulären und artikulären Afferenzen, und unterliegen einer stärkeren deszendierenden Hemmung als Neuronen, die Hautschmerz vermitteln.

Dieser Aufsatz behandelt die Grundlagen des Muskelschmerzes in 2 anatomischen Bereichen, in denen die Mechanismen des Muskelschmerzes besonders gut untersucht sind, nämlich auf der Ebene des Muskelnozizeptors und auf der des Rückenmarks.

Lokale Muskelschmerzen

Unter lokalen Muskelschmerzen werden solche Schmerzen verstanden, die durch die Erregung von Nozizeptoren

im Muskel ausgelöst und am Ort der Läsion empfunden werden. Beide Bedingungen sind nicht selbstverständlich: So können Phantomschmerzen in einem Muskel empfunden werden, der nicht mehr vorhanden ist, und in dem daher keine Nozizeptorerregung vorliegt.

Häufige Ursachen lokaler Muskelschmerzen sind mechanische Traumen kurzer Dauer (Prellung, Zerrung, Krampf). Bei länger anhaltenden schmerzhaften Veränderungen des Muskels (Verspannung, Ischämie, Entzündung) tritt zwar auch eine Erregung von Muskelnozizeptoren auf, die Schmerzen werden jedoch oft (zusätzlich) in andere tiefe Gewebe übertragen, d.h. sie werden an Stellen empfunden, in denen keine Nozizeptorerregung vorliegt.

Funktionelle Eigenschaften von Muskelnozizeptoren

Ein Nozizeptor ist eine rezeptive Nervenendigung, die darauf spezialisiert ist, die Einwirkung objektiv gewebeschädlicher, subjektiv schmerzhafter Reize zu registrieren. Nozizeptoren weisen bei der Untersuchung im Tierexperiment oder bei der mikroneurographischen Registrierung beim Menschen eine relativ hohe Reizschwelle auf [80]. Oft erfolgt eine geringe Rezeptorerregung jedoch bereits im Übergangsbereich von nicht-schmerzhaften zu

Prof. Dr. S. Mense
Institut für Anatomie und Zellbiologie,
Im Neuenheimer Feld 307, D-69120 Heidelberg

S. Mense

Neurobiological basis of muscle pain

Abstract

Mechanisms in the lesioned muscle: The peripheral mechanism underlying the *tenderness and pain during movement* of a damaged muscle is the sensitization of muscle nociceptors. Ongoing activity of nociceptors causes *spontaneous pain* in addition to tenderness. Muscle pain (particularly that originating in *myofascial trigger points*) is often mislocalized because it is referred to other deep somatic tissues. The development of trigger points is a purely peripheral event, whereas the referral of muscle pain is based on central nervous mechanisms.

Mechanisms at the spinal level: The input from muscle nociceptors induces *neuroplastic changes* in the spinal cord and higher centres of the central nervous system. These changes are associated with an overexcitability of neurones (central sensitization) and contribute to *hyperalgesia* of patients. Resting activity of spinal neurones (and hence *spontaneous pain*) is strongly dependent on nitric oxide (NO). A muscle lesion is likely to lead to an *inhibition* of the homonymous muscle, it can, however, elicit spasm in another muscle.

Supraspinal mechanisms: Spinal neurones that mediate muscle pain are subjected to a strong *descending inhibitory influence*. The inhibitory tracts originate in the mesencephalon and medulla oblongata. A dysfunction of this inhibitory system might be involved in the pathogenesis of *fibromyalgia*.

Key words

Muscle pain · Nociceptor · Spinal cord · Neuroplasticity

schmerzhaften Reizintensitäten. Dieses Verhalten unterstreicht die Funktion des Nozizeptors als Teil eines Warnsystems: Er soll nicht einen bereits eingetretenen Gewebsschaden melden, sondern das Erreichen der strukturellen und funktionellen Belastungsgrenze signalisieren und auf diese Weise den Schaden verhindern. Die wichtigere Bedingung für die Identifizierung eines Nozizeptors ist daher nicht die hohe Reizschwelle, sondern die Fähigkeit, durch sein Entladungsverhalten zwischen schädlichen und unschädlichen Stimuli zu unterscheiden [16] (Einzelheiten zu Muskelnozizeptoren s. Mense und Meyer [87]; Übersicht über Nozizeptoren allgemein s. Besson u. Chaouch [8], Meßlinger [91] und Willis u. Westlund [123].

Muskelnnozizeptoren reagieren typischerweise nicht auf natürliche Stimuli, wie sie während der normalen Tätigkeit eines Muskels auftreten. So sind eine schwache Deformierung des Muskelgewebes, Kontraktion oder Dehnung des Muskels in physiologischen Grenzen für einen Nozizeptor keine adäquaten Reize [87, 98].

Die muskulären Nozizeptoren werden durch endogene schmerzauslösende Substanzen wie Bradykinin (BK), 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) und Kaliumionen in hoher Konzentration stark aktiviert [39, 67, 71]. Wegen der zusätzlichen vasoaktiven Eigenschaften werden BK und 5-HT auch als „vasoneuroaktive“ Substanzen bezeichnet [106].

Die zur Erregung von Muskelnozizeptoren in Tierexperimenten erforderliche Menge der obigen schmerzauslösenden Substanzen führt auch beim Menschen zu Schmerzen [24, 78]. Das Gleiche gilt für den zeitlichen Ablauf (Latenz und Dauer) der Schmerzen bzw. der Rezeptorerregung. Inzwischen ist ein Teil dieser Ergebnisse auch durch die Registrierung der Impulsaktivität einzelner Muskelnozizeptoren beim Menschen bestätigt worden [80]. Diese Befunde stützen die Annahme, daß lokale Muskelschmerzen beim Menschen durch die Aktivierung derjenigen Nervenendigungen verursacht werden, die im Tierexperiment als Nozizeptoren identifiziert wurden.

Der typische Muskelnozizeptor antwortet sowohl auf schädlichen lokalen Druck (z.B. Kneifen) als auch auf BK-

Injektionen (intraarteriell in den Zufluß zum Muskel oder i.m. gegeben). Im Tierexperiment lassen sich jedoch auch Rezeptoren nachweisen, die nur auf eine Art von Schmerzreiz antworten (mechanisch oder chemisch). Dieser Befund weist auf die Existenz verschiedenartiger Nozizeptoren in der Skelettmuskulatur hin. In dieser Hinsicht ähnelt der Muskel der Haut, wo mechano-, mechano-thermische und polymodale Nozizeptoren nachgewiesen wurden [8, 91].

Neuere Erkenntnisse zeigen, daß nozizeptive Nervenendigungen in ihrer Zellmembran eine Vielzahl von unterschiedlichen Rezeptormolekülen für die verschiedenen Reizsubstanzen aufweisen. So ist bekannt, daß BK viszerale Endigungen über spezifische B₂-Rezeptoren aktiviert [92]. Nozizeptoren besitzen auch einen besonderen Typ von Na⁺-Kanälen in der Membran, der nicht durch das Neurotoxin Tetrodotoxin (TTX) blockiert werden kann [1, 20] sowie Rezeptormoleküle für Adenosintriphosphat (ATP) [18, 25] (Abb. 1). ATP ist in sympathischen Nervenendigungen und in Endothelzellen der Gefäße vorhanden. Somit spielt es wahrscheinlich bei fast allen pathologischen Gewebsveränderungen eine schmerzverstärkende Rolle. Diese Daten wurden nicht an Muskelnozizeptoren erhoben, doch ist es wahrscheinlich, daß nozizeptive Endigungen im Muskel ähnliche Eigenschaften haben.

Außerhalb der Muskulatur, wie z.B. in Gelenken, der Haut und Eingeweiden, sind sog. stumme oder „schlafende“ Nozizeptoren beschrieben worden [46–48]. Auch in der Haut des Menschen sind solche Rezeptoren gefunden worden [103]. Diese Endigungen lassen sich unter normalen Bedingungen nicht durch mechanische Stimuli reizen, antworten hingegen bei einer Entzündung des Gewebes wie (sensibilisierte) Nozizeptoren. Ob solche Rezeptoren auch in der Skelettmuskulatur vorhanden sind, ist noch nicht untersucht worden.

Morphologie und Neuropeptidgehalt von Muskelnozizeptoren

Nozizeptoren der Skelettmuskulatur sind freie Nervenendigungen, die über marklose Gruppe IV- (oder C-) und dünne markhaltige Gruppe III- (oder A-δ)Fa-

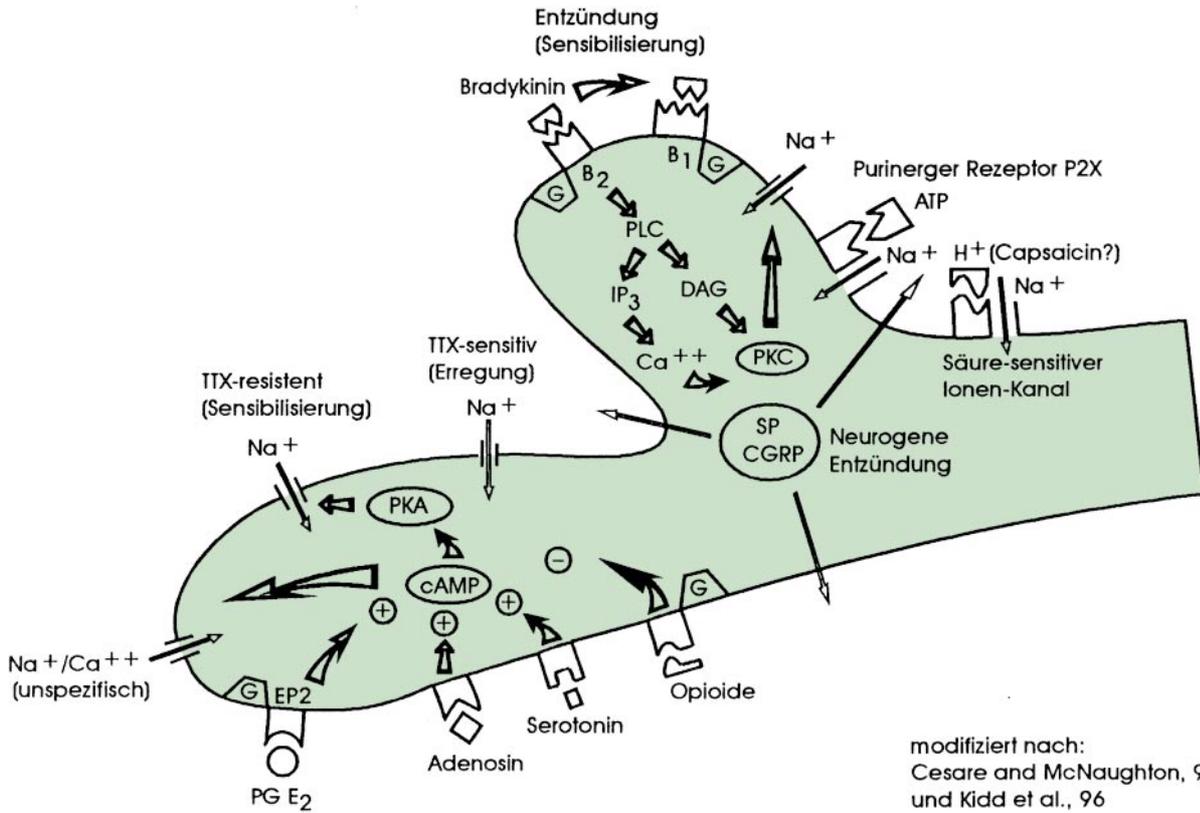


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung einer nozizeptiven Nervenendigung mit den bisher bekannten Membranrezeptoren. Von klinischer Bedeutung sind besonders folgende Sachverhalte: 1. Nozizeptoren besitzen in ihrer Membran einen speziellen Typ von Na⁺-Kanal, der TTX-resistent ist, d.h. nicht durch das Neurotoxin Tetrodotoxin blockiert werden kann. Wenn die Endigung sensibilisiert ist, wird das Membranprotein, das den TTX-resistenten Kanal bildet, vermehrt synthetisiert und in die Membran eingebaut. 2. Bradykinin erregt Nozizeptoren normalerweise über eine Bindung an B₂-Rezeptor-Moleküle; die sensibilisierte Endigung wird dagegen durch Bradykinin über B₁-Rezeptoren aktiviert. Die Bindung von Bradykinin an die spezifischen Rezeptormoleküle führt über mehrere Zwischenstufen zur Bildung der Proteinkinase C (PKC), die die Empfindlichkeit von Na⁺-Kanälen auf reizbedingte Depolarisierung steigert. 3. Die Sensibilisierung erfolgt durch Bindung von sensibilisierenden Substanzen (z.B. PG E₂, Adenosin, und Serotonin) an spezifische Membranrezeptoren, deren Aktivierung über die cAMP-Kaskade zur Bildung der Proteinkinase A (PKA) führt, die wiederum die TTX-resistenten Na⁺-Kanäle phosphoryliert und damit sensibilisiert. Opiode hemmen die cAMP-Kaskade und wirken so der Sensibilisierung entgegen. 4. Andere Na⁺-Kanal-Typen werden durch Bindung von ATP an purinerge Membranrezeptoren oder durch Bindung von Protonen (H⁺) geöffnet. Der letztere Typ wird evtl. auch durch Capsaicin, den Wirkstoff der Pepperoni, aktiviert. G G-Protein, das nach Bindung des Liganden an den Membranrezeptor intrazelluläre Stoffwechselkaskaden induziert. PLC Phospholipase C; DAG Diacylglycerin; IP₃ Inositoltriphosphat nach, Cesare u. McNaughton [20] und Kidd et al. [68]

Die marklosen und dünnen markhaltigen Muskelafferenzen enthalten Neuropeptide [z.B. Substanz P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP) und Somatostatin (SOM)], die in kleinen Vesikeln innerhalb der peripheren Endigung gespeichert sind [82, 93]. Die Peptide werden bei Aktivierung der Endigung freigesetzt und verändern so das chemische Milieu in ihrer Umgebung, besonders über eine Beeinflussung der lokalen Durchblutung. Die Peptide werden durch den sog. Axonreflex auch aus solchen Ästen der Endigung freigesetzt, die primär nicht durch den Reiz erregt wurden [19]. Der Grund dafür ist, daß die reizbedingten Aktionspotentiale nicht nur über die afferente Faser zum ZNS laufen, sondern sich auch in andere, nicht-aktivierte Äste derselben Nervenfasern ausbreiten und dort die gespeicherten Substanzen abgeben (Abb. 2).

Ein Schmerzreiz beeinflusst nicht nur afferente Nervenendigungen, sondern auch Blutgefäße. Die Blutgefäße können durch den Reiz selbst geschädigt werden oder ihre Permeabilität wird durch Freisetzung von SP erhöht. In beiden Fällen gelangen Proteine aus den Gefäßen in das Interstitium, und vasoaktive Substanzen (BK, 5-HT und

sern mit dem Rückenmark oder Hirnstamm verbunden sind. Der Begriff „freie Nervenendigungen“ bedeutet, daß im Lichtmikroskop keine korpuskulären Spezialisierungen erkennbar sind. Die Fasern scheinen einfach als dünne Verzweigungen im Gewebe zu enden [112]. Es ist bekannt, daß auch Thermorezeptoren und empfindliche (nicht-nozizeptive) Mechanorezeptoren morphologisch freie Endigungen darstellen, wobei das morphologische Korrelat dieser funktionellen Spezialisierung

noch nicht bekannt ist. Zwar sind im Elektronenmikroskop durchaus morphologische Unterschiede zwischen freien Endigungen in den tiefen Geweben erkennbar [3, 53], jedoch lassen sich die morphologischen Unterschiede keiner Funktion zuordnen. Die Ultrastruktur eines Nozizeptors ist daher immer noch unbekannt. Eventuell besteht der Hauptunterschied zwischen den funktionell unterschiedlichen freien Nervenendigungen in der Ausstattung mit speziellen Membranrezeptoren.

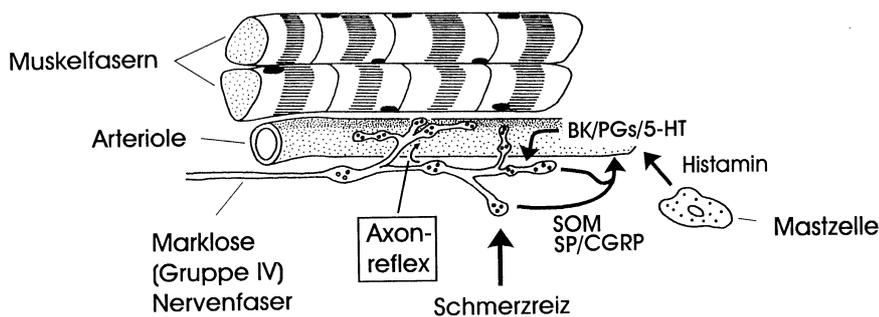


Abb. 2 ▲ Vorgänge in der Umgebung eines Nozizeptors während der Einwirkung eines (mechanischen) Schmerzreizes. In der Adventitia einer Arteriole ist eine freie Nervenendigung dargestellt, die von einer marklosen (Gruppe-IV-) Faser gebildet wird. Die Nervenendigung enthält die Neuropeptide Somatostatin (SOM), Substanz P (SP) und calcitonin gene-related peptide (CGRP), die bei Erregung der Endigung ausgeschüttet werden. Gleichzeitig setzt der Schmerzreiz aus dem Gewebe Bradykinin (BK), Prostaglandine (PGs) und Serotonin (5-HT) frei. Mastzellen sind eine Quelle für Histamin. Vom Nozizeptor gebildete Aktionspotentiale können auch in primär nicht-erregte Äste derselben Endigung eindringen (Axonreflex) und hier ebenfalls Neuropeptide ausschütten

Prostaglandine) werden freigesetzt, die die Empfindlichkeit der Nozizeptoren steigern. Somit besteht die primäre Gewebeeränderung, die ein schädlicher mechanischer Reiz im Muskel verursacht, in einem lokalisierten Ödem, in dessen Bereich sich Nozizeptoren mit erhöhter Empfindlichkeit befinden [26].

Von den erwähnten Neuropeptiden ist Substanz P von besonderem Interesse, da dieses Neuropeptid in nozizeptiven Nervenendigungen besonders häufig vorkommt und Schmerzempfindungen modulieren kann [15, 31, 72]. SP kommt in afferenten Fasern zusammen mit CGRP vor [65]. Beide Peptide werden bei der Aktivierung der Nervenfasern vermutlich zusammen freigesetzt, und zwar sowohl aus den Endverzweigungen der Nervenfasern im Zentralnervensystem (ZNS) als auch aus den rezeptiven Endigungen in der Peripherie. Im Rückenmark verlängert CGRP die Wirkung von SP durch Hemmung des Abbaus [75]. Generell steigern diese Substanzen durch Förderung des Kalziumeintritts in die afferenten Nervenfasern die Effektivität der synaptischen Übertragung im ZNS [102].

Wechselwirkungen zwischen erregenden Substanzen an rezeptiven Endigungen

Die endogenen schmerzauslösenden Substanzen verstärken sich gegenseitig bezüglich ihrer stimulierenden Effekte auf rezeptive Nervenendigungen. So steigern Prostaglandin E_2 (PG E_2) und

5-HT die Wirkung von BK auf freie Nervenendigungen, d.h. PG E_2 und 5-HT sensibilisieren die Endigung gegenüber BK [84]. Die beim Menschen durch i.m. injiziertes BK in Kombination mit 5-HT ausgelösten Schmerzen sind ebenfalls stärker, als wenn beide Substanzen einzeln appliziert werden [61]. Diese Wechselwirkungen sind von klinischer Relevanz, da die Substanzen in geschädigten Geweben praktisch immer gemeinsam freigesetzt werden. Die Potenzierung der Wirkung von BK im Gebiet einer Läsion ist daher die Regel und nicht die Ausnahme [64].

Die Sensibilisierung der Nozizeptoren als periphere neurophysiologische Grundlage für Druckdolenz (Allodynie) und Hyperalgesie

Endogene chemische Substanzen wie E_2 -Prostaglandine und BK können nicht nur die Rezeptoren gegenüber anderen chemischen Substanzen sensibilisieren, sondern auch die mechanische Empfindlichkeit steigern, so daß die Nozizeptoren nun durch nicht-schmerzhafte Reize erregt werden. Leichter Druck wird unter diesen Umständen als Schmerz empfunden. Wahrscheinlich ist die mechanische Sensibilisierung der Muskelnozizeptoren der hauptsächlich periphere Mechanismus, der der lokalen Druckschmerzhaftigkeit (Allodynie) und den Bewegungsschmerzen eines verletzten Muskels zugrundeliegt.

Die Sensibilisierung führt nicht nur zu einer Senkung der Erregungsschwelle

der Nozizeptoren und damit zur Druckdolenz, sondern auch zu einer Verstärkung der Erregung durch Schmerzreize. Deshalb stellt die Sensibilisierung auch einen peripheren Mechanismus für die Hyperalgesie (verstärkte Schmerzempfindung bei Einwirkung eines Schmerzreizes) geschädigter Muskeln dar. Am Phänomen der Allodynie und der Hyperalgesie sind aber auch Mechanismen im ZNS beteiligt (s.unten).

Wie in Abb. 1 dargestellt, wird die sensibilisierende Wirkung der verschiedenen Substanzen (PG E_2 , 5-HT, Adenosin) über spezifische Membranrezeptoren vermittelt, die über die intrazelluläre cAMP-Kaskade die Effektivität der TTX-resistenten Na^+ -Kanäle steigern und damit die für die Erregung nötige Depolarisation der Endigung fördern (cAMP=zyklisches Adenosinmonophosphat, ein sekundärer Botenstoff). Ebenso ist bekannt, daß nach erfolgter Sensibilisierung einer nozizeptiven Endigung die durch BK bedingte Erregung nicht mehr über den B_2 -Rezeptor erfolgt, sondern über den B_1 -Rezeptor, der im Verlauf der Sensibilisierung wahrscheinlich verstärkt synthetisiert und in die Membran eingebaut wird. Abbildung 1 zeigt auch einen Mechanismus, der der Sensibilisierung über die cAMP-Kaskade entgegenwirkt, nämlich die Aktivierung von Membranopioidezeptoren durch endogene oder exogen zugeführte Opioide. Therapeutisch eingesetztes Morphin hat daher auch einen peripheren Angriffspunkt, besonders im entzündeten Gewebe, wo seine Wirkung verstärkt ist [113].

Da PG E_2 bei der BK-induzierten Aktivierung der Muskelnozizeptoren mitbeteiligt ist, ist es möglich, die Entladungen durch Blockierung der PG-Synthese mittels nichtsteroidaler Entzündungshemmer wie Azetylsalicylsäure (ASA) zu vermindern [36, 85, 121]. Auch bei einer Muskelentzündung wird BK aus dem Blutplasma freigesetzt und in seiner Wirkung durch PG E_2 verstärkt. Daher können die Entladungen von sensibilisierten freien Nervenendigungen im entzündeten Muskel durch ASA gehemmt werden. Diese Experimente demonstrieren den peripheren Wirkort von ASA; es ist jedoch bekannt, daß ASA und verwandte Substanzen auch einen zentralnervösen Angriffspunkt besitzen [66].

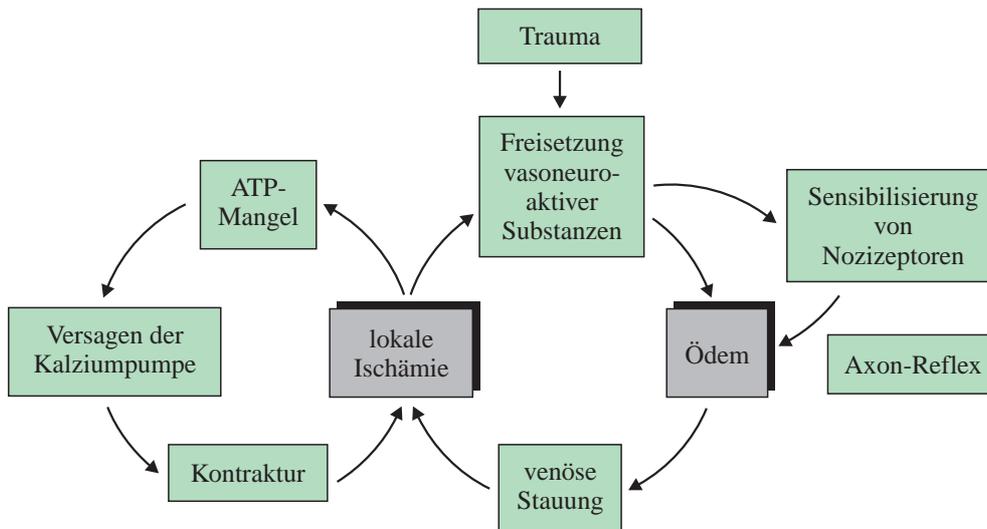


Abb. 3 ▲ Möglicher peripherer Mechanismus zur Erklärung der lang anhaltenden Druckschmerzhaftigkeit bestimmter Muskelläsionen, z.B. myofaszialer Triggerpunkte. Rechter Kreis: Ein Muskeltrauma setzt endogene vasoneuroaktive Substanzen frei, die Muskelnozizeptoren sensibilisieren und zu einem lokalen Ödem führen. Ein ausgeprägtes Ödem beeinträchtigt über eine venöse Stauung die Blutversorgung und führt zur lokalen Ischämie, die ihrerseits die Freisetzung vasoaktiver Substanzen fördert. Auf diese Weise kann ein Circulus vitiosus entstehen, der die Sensibilisierung der Nozizeptoren und die Ischämie aufrechterhält. Linker Kreis: Eine ausgeprägte Ischämie kann im Muskel langfristig zu einem Mangel an energiereichem ATP führen. ATP-Mangel bedeutet Mangel an verfügbarer Energie, der u.a. eine Funktionsstörung der Kalziumpumpe nach sich ziehen kann. Die Kalziumpumpe beendet normalerweise eine Willkürkontraktion dadurch, daß sie Kalzium in die intrazellulären Speicher zurücktransportiert. Geschieht dies nicht, bleiben die Aktin- und Myosinfilamente aktiviert und erzeugen eine lokale Kontraktur, wie sie wahrscheinlich bei Triggerpunkten vorliegt. Die Kontraktur verbraucht Energie und komprimiert Gefäße, wodurch der Energiemangel bzw. die Ischämie verstärkt werden, umgezeichnet nach Daten von Cooper [26] und Sicuteri et al. [107]

Muskelkater

Muskuläre Überlastungen können bekanntermaßen Muskelkater auslösen. Besonders wirksam in dieser Beziehung sind exzentrische Kontraktionen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß der Muskel während der Kontraktion gedehnt wird. Die typische Situation ist das Bergabgehen, wo z.B. der M. quadriceps femoris als Strecker bei jedem Schritt der Beugung im Kniegelenk entgegenarbeiten muß. Der Muskelkater beginnt 8–24 h nach der Belastung, erreicht nach 1–2 Tagen seinen Gipfel und vergeht nach 5–7 Tagen [22]. Der Grund dafür, daß exzentrische Bewegungen besonders effektiv in bezug auf die Auslösung von Muskelkater sind, besteht evtl. darin, daß bestimmte Muskelanteile unter diesen Bedingungen mehr Kraft entwickeln müssen und dadurch einzelne Muskelfasern mechanisch überlastet werden.

Das früher als Auslöser der Schmerzen angesehene Blutlaktat hat sich nach Belastungen, die zu Muskelkater führten, als unverändert herausgestellt [105]. Dies gilt auch für andere Blutche-

miewerte (z.B. Interleukin 1, Laktatdehydrogenase, Kreatinphosphokinase, Aspartat-Amino-Transferase), die nur vorübergehende Anstiege zeigten und sich alle vor dem Beginn der Muskelkaterschmerzen wieder normalisierten (Übersicht bei Travell u. Simons [118]). Zwei Indikatoren für einen Muskelschaden, nämlich die Höhe der Plasmakreatinkinase [35] und die Aufnahme von Technetiumpyrophosphat in den Muskel [97], erreichten erst 5–6 Tage nach der Belastung (also nach dem Ende des Muskelkaters) ihre Maximalwerte. Die einzige Substanz, die zum Zeitpunkt der Muskelkaterschmerzen einen Anstieg aufwies, war anorganisches Phosphat [2]. Als schmerzauslösender Faktor kommt Phosphat wegen seiner geringen Reizwirkung auf Muskelnozizeptoren jedoch kaum in Frage [69].

Histologische Untersuchungen von Muskelbiopsiematerial ergaben im Elektronenmikroskop mechanisch bedingte Läsionen an den Z-Scheiben und Desminfilamenten, die für den mechanischen Zusammenhalt der Sarkomere von Bedeutung sind [41, 42]. Diese bei-

den Veränderungen hatten einen Zeitverlauf, der mit dem der Muskelkaterbeschwerden gut übereinstimmte. Ein Muskelspasmus liegt sicher nicht vor, da während dieser Zeit keine erhöhte EMG-Aktivität nachweisbar ist [11, 63].

Die Ursache für den Muskelkater scheint somit in mechanisch bedingten Mikrotraumen der Sarkomere zu liegen, deren Beseitigung unter dem Bild einer sterilen Entzündung abläuft [118]. Im Rahmen dieser Entzündung werden schmerzauslösende endogene Substanzen freigesetzt, die Muskelnozizeptoren sensibilisieren und somit die subjektiven Beschwerden des Muskelkaters verursachen. Prostaglandine scheinen allerdings bei den Muskelkaterschmerzen keine Rolle zu spielen, da die Gabe von PG-Synthese-Blockern die Beschwerden nicht linderte [34].

Chronische Sensibilisierung von Nozizeptoren

Normalerweise hält die Sensibilisierung der Nozizeptoren so lange an, wie die sensibilisierenden Substanzen in der Nähe der Endigungen vorhanden sind. Unter ungünstigen Umständen können die vielfältigen Wechselwirkungen im Gewebe jedoch zu einer andauernden Sensibilisierung führen. Abbildung 3 zeigt einen möglichen Mechanismus, der zu einer chronischen Sensibilisierung dieser Art führen könnte (Erklärung s. Abbildungslegende).

Die Sinnesempfindungen, die von einem Muskel ausgehen, sind u. a. von der Art und Anzahl der im Gewebe vorhandenen aktivierten Nervenendigungen abhängig. Ändert sich die Innervati-

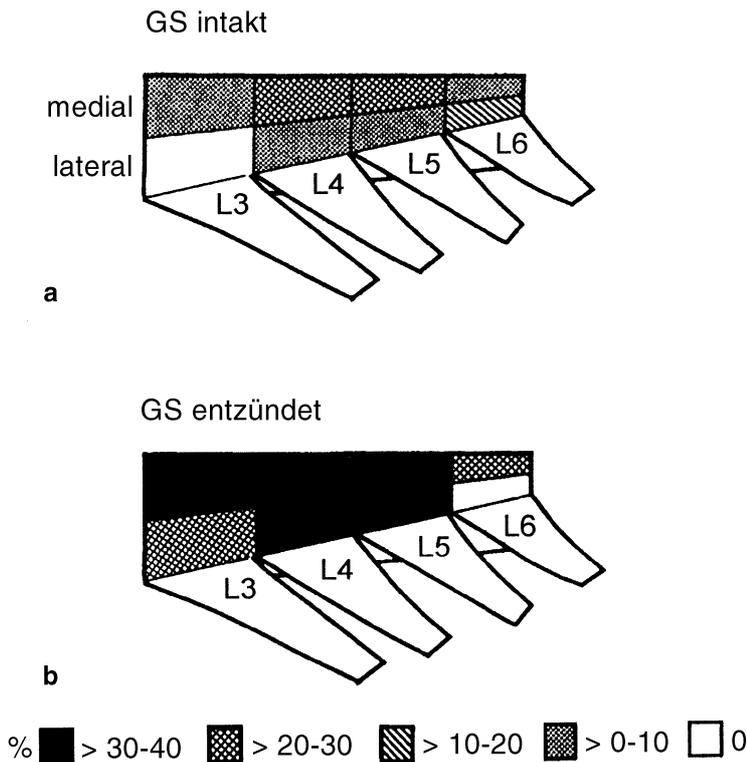


Abb. 4a, b ▲ Ausbreitung des spinalen Einflußgebiets des Nerven des M. gastrocnemius-soleus (GS) nach Auslösung einer Myositis. Die Abbildung zeigt Ansichten des dorsalen lumbalen Rückenmarks von Ratten. Das Hinterhorn ist in den Segmenten L3-L6 in 8 Regionen unterteilt. In jeder der 8 Regionen wurde der Anteil der Neuronen bestimmt, die durch einen standardisierten elektrischen Reiz des GS-Nerven erregt werden konnten. a Bei Tieren mit intaktem Muskel war das mediale Hinterhorn in den Segmenten L4 und L5 das hauptsächliche Einflußgebiet des GS-Nerven, b bei Tieren mit entzündetem GS-Muskel ergab sich eine starke Zunahme der aktivierten Neuronenpopulation. Die Zunahme war besonders stark im lateralen Hinterhorn L4 und L5 sowie im lateralen Segment L3, dessen Neuronen normalerweise nicht durch Impulsaktivität im GS-Nerven erregt werden. Bei Myositis-tieren antworteten 20–30% der Neuronen im lateralen Segment L3 auf eine solche Aktivität, umgezeichnet nach Hoheisel et al. [55]

onsdichte im Verlauf pathologischer Gewebsveränderungen, kann es zu einer chronischen Veränderung der Sinnesempfindungen kommen. Muskelentzündungen von relativ kurzer Dauer (12 Tage) führen im Tierexperiment zu einer Erhöhung der Innervationsdichte neuropeptidhaltiger dünner Nervenfasern. Der Effekt ist besonders bei SP-haltigen Nervenendigungen ausgeprägt [100]. Da viele der SP-immunreaktiven Endigungen Nozizeptoren darstellen [72], wird ein schädlicher Reiz in einem Muskel mit erhöhter Innervationsdichte mehr nozizeptive Endigungen erregen und daher stärkere Schmerzen auslösen. Die Zunahme der Innervationsdichte kommt daher als ein weiterer möglicher peripherer Mechanismus für die Entstehung einer chronischen Muskelhyperalgesie in Frage.

Sensibilisierung von Neuronen des Rückenmarks durch eine Läsion des Muskelgewebes

Es ist seit mehreren Jahren bekannt, daß eine Reizung von nozizeptiven Afferenzen aus Muskeln und anderen tiefen somatischen Geweben die Erregbarkeit der sensiblen Hinterhornneuronen des Rückenmarks über die Dauer der Reizung hinaus verändert. So führte eine kurzdauernde schmerzhafte Reizung eines Muskels zum Auftreten neuer rezeptiver Felder in Hinterhornneuronen, d.h. die Neuronen ließen sich jetzt zusätzlich aus Bereichen der Körperperipherie erregen, von denen aus sie ursprünglich nicht aktiviert werden konnten [54]. Das Auftreten neuer rezeptiver Felder bedeutet, daß durch den vorhergehenden Schmerzreiz synaptische Verbindungen im Rückenmark effektiver geworden sein müssen (Über-

sicht über mögliche Mechanismen bei Baranauskas u. Nistri [6]).

Ein länger dauernder Impulseinstrom über nozizeptive Muskelafferenzen zum Rückenmark führt über diese Vorgänge zu ausgeprägten Änderungen in der Verschaltung im Hinterhorn; es findet eine sog. funktionelle Reorganisation des Rückenmarks statt. Eines der Anzeichen einer solchen Umschaltung ist die Vergrößerung der Neuronenpopulation, die durch Afferenzen aus dem Gebiet der Läsion aktiviert werden kann. Praktisch bedeutet dies, daß sich der Einflußbereich von afferenten Nervenfasern im Rückenmark ausbreitet, sobald das von den Fasern versorgte Gewebe schmerzhaft verändert ist.

So nahm bei Tieren mit einer experimentell induzierten Myositis des M. gastrocnemius-soleus die Neuronenpopulation zu, die durch Afferenzen aus dem entzündeten Muskel aktiviert werden konnte [55] (Abb. 4). Die Zunahme erfolgte vorwiegend im lateralen Hinterhorn und im Segment L3, also in Bereichen, in denen Neuronen normalerweise kaum durch Aktivität im Gastrocnemius-Soleus-Nerven erregt werden. Das bedeutet, daß viele Neuronen, die ursprünglich nicht durch Rezeptoren des M. gastrocnemius-soleus aktiviert wurden, unter dem Einfluß einer Myositis eine Aktivierung zeigen. Anders formuliert: Die synaptischen Verbindungen zwischen diesen Neuronen und dem Muskel wurden bei Tieren mit einer Myositis effektiver.

Falls ähnliche Veränderungen auch bei Schmerzpatienten vorkommen, könnten sie die Ausbreitung und Übertragung von Muskelschmerzen erklären. Der – noch hypothetische – Mechanismus in dem zitierten Beispiel wäre wie folgt (Abb. 5): Normalerweise vermitteln Neuronen im Segment L3 Schmerzen aus dem Innervationsbereich des N. femoralis, also vom ventralen Oberschenkel. Bei einer Entzündung des M. gastrocnemius können diese Neuronen nun pathologischerweise auch durch Afferenzen aus diesem Muskel aktiviert werden. Die nozizeptiven Neuronen im Segment L3 senden aber immer dieselbe Botschaft, nämlich „Schmerzen im ventralen Oberschenkel“ an höhere Zentren, unabhängig davon, auf welche Weise diese Zellen erregt werden. Nach der „Durchschaltung“ der synaptischen Verschaltung zwischen dem M. gastro-

nemius und den Neuronen des Segments L3 wird demnach die schmerzhafte Reizung dieses Muskels Schmerzen auslösen, die subjektiv an 2 Orten empfunden werden, nämlich 1. im gereizten oder verletzten Muskel selbst (vermittelt über Neuronen in den Segmenten L4 und L5) und 2. im ventralen Oberschenkel (vermittelt über Neuronen im lateralen Segment L3). Die Schmerzen werden damit vom M. gastrocnemius in den Oberschenkel übertragen. Die Übertragung von Muskelschmerzen ist nichts anderes als eine Fehllokalisierung der Schmerzen, bedingt durch eine Läsions-induzierte Umschaltung im Rückenmark oder anderen Teilen des ZNS. Die neuronale Grundlage für die Umschaltung ist eine sog. *zentrale Sensibilisierung*, d.h. die Hinterhornneuronen sind durch den nozizeptiven Impulseinstrom aus dem Muskel empfindlicher geworden und reagieren nun auf Impulsaktivität in solchen Nerven, von denen sie normalerweise nicht (oder nur unterschwellig) beeinflusst werden. Die zentrale Sensibilisierung ist wahrscheinlich ein wesentlicher Faktor für die Entstehung der Hyperalgesie bei Patienten (ein Überblick über neuronale Mechanismen der Hyperalgesie findet sich bei Treede u. Magerl [119]).

Mögliche Mechanismen für die zentrale Sensibilisierung

Die Verbesserung der synaptischen Übertragung – und damit die neuronale Übererregbarkeit – im Verlauf einer Myositis wird wahrscheinlich durch solche Substanzen bewirkt, die aus den Endigungen der Muskelaferenzen im Rückenmark freigesetzt werden. Zu diesen Substanzen gehören u. a. exzitatorische Aminosäuren und Neuropeptide.

Für die Schmerzvermittlung wichtige Aminosäuretransmitter sind Glutamat und Aspartat [51]. Bei länger anhaltenden Muskelläsionen ist auch die spinale Freisetzung des Neuropeptids SP von Bedeutung. Eigene Resultate aus einer immunhistochemischen Studie deuten darauf hin, daß während einer akuten Myositis von 2–8 h Dauer im Rückenmark eine vermehrte Freisetzung von SP mit einem verstärkten Antransport des Neuropeptids aus dem Soma im Spinalganglion kombiniert ist [58].

In Tierversuchen wurde die Wirkung von SP auf Neurokinin-1-Rezepto-

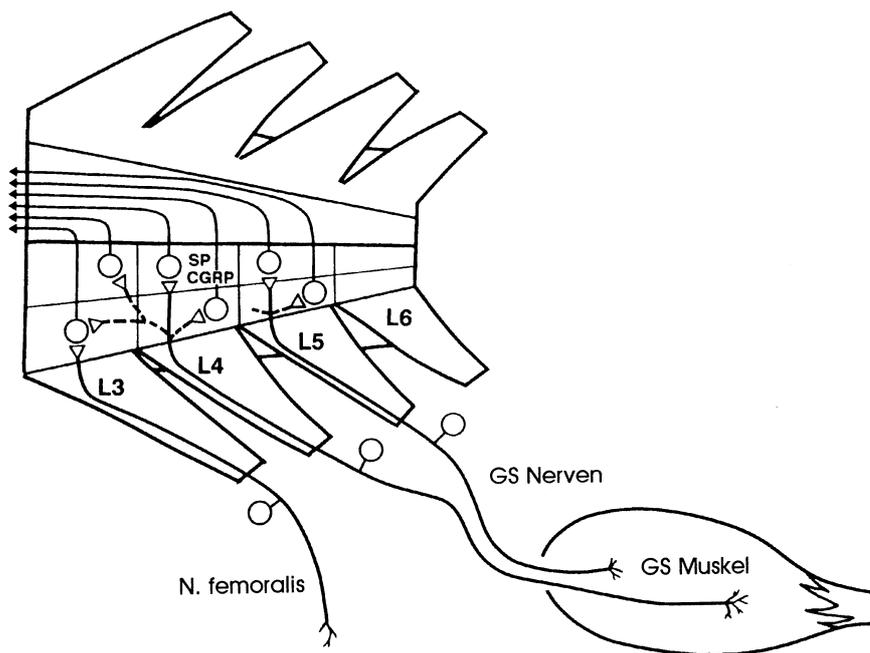


Abb. 5 ▲ Hypothetische Erklärung für die Ausdehnung des spinalen Einflußgebiets des GS-Nerven bei einer Myositis, wie in Abb. 4 dargestellt. Die Hypothese basiert auf der Annahme, daß Hinterhornneuronen 2 Typen von funktionellen Verbindungen mit dem Muskel haben, nämlich 1. Verbindungen mit hoher synaptischer Effektivität, die praktisch immer im nachgeschalteten Neuron zu Aktionspotentialen führen (durchgezogene Linien; im Fall des GS-Muskels führen sie zu den medialen Segmenten L4 und L5) und 2. Verbindungen geringer synaptischer Effektivität, die normalerweise nicht durchgeschaltet sind (gestrichelte Linien). Wenn der Muskel entzündet ist, werden die ursprünglich ineffektiven Verbindungen durchgeschaltet, und der Impulseinstrom vom GS-Muskel kann zusätzliche Zellen erregen (z.B. im Segment L3). Die verbesserte Durchschaltung wird u.a. von SP und CGRP bewirkt, die von Muskelaferenzen freigesetzt werden [86]

ren (NK-1-Rezeptoren) und von Glutamat auf NMDA-(N-Methyl-d-Aspartat-) und Nicht-NMDA Rezeptoren (sog. AMPA- und Kainatrezeptoren) durch den Einsatz von Antagonisten unterbunden, um Transmittersubstanzen und Rezeptormoleküle zu identifizieren, die die Myositis-induzierten Veränderungen im Rückenmark vermitteln [57]. Die Blockierung der oben genannten Rezeptoren ergab, daß SP über die Aktivierung der NK-1-Rezeptoren und Glutamat mit seiner Wirkung auf NMDA-Rezeptoren an der Entstehung der Myositis-bedingten Übererregbarkeit beteiligt waren [6, 9, 29, 95, 126]. Dagegen ist die durch eine experimentelle Arthritis induzierte Übererregbarkeit der Hinterhornneuronen – zumindest teilweise – auch durch die Aktivierung der Nicht-NMDA-Rezeptoren verursacht [30, 96].

Die Antagonisten gegen NK-1- und NMDA-Rezeptoren hatten dagegen keinen Einfluß auf die Ruheaktivität derselben Neuronenpopulation. Aus diesen Befunden folgt: In Myosistieren werden die neuronale Übererregbarkeit auf

der einen und die gesteigerte Ruheaktivität auf der anderen Seite durch unterschiedliche Mechanismen gesteuert.

Die Rolle von Stickstoffmonoxid in der Modulation der Aktivität der Hinterhornneuronen

Die Ruheaktivität der Neuronen steht unter dem Einfluß einer anderen Substanz, die derzeit als ein wichtiger Neuromodulator bei pathologischen Veränderungen diskutiert wird, nämlich des Stickstoffmonoxids (Stickoxids, NO; [44]). NO wird in Zellen des Spinalganglions und des spinalen Hinterhorns synthetisiert und diffundiert im Gegensatz zu den bisher bekannten Transmittern durch alle biologischen Membranen. NO kann daher nach seiner Synthese in den Hinterhornzellen auf die präsynaptischen Endigungen im Sinn eines positiven Rückkopplungsmechanismus zurückwirken [10].

Eine pharmakologische Blockierung der Stickstoffmonoxidsynthese (NOS) in Myosistieren führte zu ei-

nem extrem starken Anstieg der Ruheaktivität, beeinflusste jedoch die Übererregbarkeit derselben Neuronen nicht [56]. Offenbar besteht im Hinterhorn normalerweise eine tonische Freisetzung von NO, das dort einen inhibitorischen Effekt auf die Ruheaktivität ausübt. Eine Blockierung der NOS führte daher zu einer Enthemmung der Ruheaktivität. Die Resultate legen nahe, daß

1. für die Myositis-induzierte Übererregbarkeit der Hinterhornneuronen die Aktivierung von NK-1- und NMDA-Rezeptoren ein wichtiger Faktor ist und
2. die gleichzeitig auftretende Steigerung der Ruheaktivität durch eine verminderte NO-Synthese bedingt ist.

Eine spekulative klinische Anwendung dieser Resultate wäre wie folgt: Unter der Annahme, daß die Hyperalgesie bei Patienten auf eine Übererregbarkeit der Hinterhornneuronen zurückgeht und der Spontanschmerz auf einen Anstieg der Ruheaktivität, dann sollte eine Blockade der NK-1- und NMDA-Rezeptoren die Hyperalgesie vermindern, während die Wiederherstellung der NO-Synthase-Aktivität spontane Schmerzen lindern könnte. Es ist daher zu überlegen, ob es nicht sinnvoll wäre, muskuläre Hyperalgesien und Spontanschmerzen unterschiedlich zu behandeln.

Schmerzen durch Muskelverspannungen

Definition und Mechanismen von Muskelverspannungen

Unter Muskelverspannungen werden in diesem Aufsatz länger anhaltende, unwillkürliche Kontraktionen eines gesamten Muskels oder einer Muskelgruppe verstanden. Sie sind mit EMG-Aktivität verbunden und können schmerzhaft oder schmerzlos sein. Durch bewußte Entspannung lassen sie sich nicht beseitigen. Ein anderer – meist synonym verwendeter Ausdruck – für diesen Vorgang ist muskulärer Spasmus. Den durch Muskelverspannungen verursachten Schmerzen liegt als Hauptursache wahrscheinlich eine Muskelischämie mit Freisetzung schmerzauslösender endogener Substanzen (besonders Bradykinin) zugrunde. Eine Ischämie kann entstehen, wenn sich ein Muskel mit mehr

als 5–30% (je nach Muskel) seiner maximalen Kraft tonisch kontrahiert, da er dann die eigenen Blutgefäße komprimiert [60].

Begrifflich vom Muskelspasmus zu trennen sind kurz dauernde unwillkürliche Muskelkontraktionen im Sinn eines Muskelkrampfs, der immer schmerzhaft ist [62, 73]. Die Krampfschmerzen kommen wahrscheinlich dadurch zustande, daß sich nur ein Teil des Muskels kontrahiert und Nozizeptoren durch die im Muskel entstehenden Scherkräfte zwischen kontrahierten und ruhenden Muskelteilen erregt werden [73]. Als mögliche Krampfsursachen werden Instabilität der α -Motoneuron-Membran, exzessive Aktivierung von α - und γ -Motoneuronen durch deszendierende Bahnen und verminderte Hemmung der Motoneurone diskutiert [5, 74]. Zur letzteren Hypothese paßt die Beobachtung, daß ein Krampf am leichtesten auslösbar ist, wenn Ursprung und Ansatz des Muskels stark angenähert sind und der Muskel dann kontrahiert wird. Unter diesen Bedingungen baut sich nur wenig Spannung im Muskel auf, und die Golgi-Sehnen-Organen, die normalerweise die homonymen α -Motoneuronen hemmen, werden nur geringgradig erregt [32, 45].

Myofasziale Triggerpunkte

Unter myofaszialen Triggerpunkten werden punktförmige Verhärtungen des Muskelgewebes verstanden, die bei Palpation schmerzhaft sind [117, 118]. Man kann sie als lokale Verspannungen in einzelnen Muskelzellen ansehen. Subjektiv verursacht der Triggerpunkt neben lokalen oft übertragene Schmerzen in anderen Muskeln oder tiefen Geweben. Lokaler Druck auf den Triggerpunkt kann im typischen Fall die Schmerzen des Patienten reproduzieren und eine lokale Zuckungsreaktion einzelner Muskelfasern in der Umgebung des Triggerpunkts auslösen (triggern).

Derzeit steht die sog. Endplattenhypothese als Erklärung für die Bildung von Triggerpunkten im Vordergrund der Diskussion [108, 109]. Die Hypothese postuliert, daß durch einen muskulären Gewebsschaden (evtl. Überlastung mit nachfolgender Ischämie, s. Abb. 3) die neuromuskuläre Endplatte so geschädigt wird, daß sie überschießend Azetylcholin (ACh) ausschüttet. ACh führt auf der

postsynaptischen Seite (in der Muskelzellmembran) zu einem massierten Auftreten von unterschwelligen Endplattenpotentialen, die sich mit Nadel-EMG-Elektroden in Form der sog. spontanen elektrischen Aktivität (SEA) nachweisen lassen [59]. In der EMG-Registrierung hat die SEA das Aussehen eines hochfrequenten Signals geringer Amplitude, das bei langsamer Registrierung nur als verbreiterte Basislinie imponiert. Die hochfrequenten Potentiale sollen über die damit verbundene Depolarisation der Muskelzellmembran eine Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum der Muskelzelle bewirken; der Anstieg der Kalziumkonzentration ist wiederum der Auslösefaktor für das Gleiten der Aktin- und Myosinfilamente. Das Ergebnis ist eine lokale Kontraktur in einem kleinen Teil der Muskelzelle unterhalb der Endplatte in Form eines sog. Kontraktionsknotens. Die nicht-kontrahierten Teile derselben Muskelzelle außerhalb der Endplattenregion werden passiv gedehnt. Wenn mehrere solcher Kontraktionsknoten im Bereich eines Triggerpunkts nebeneinanderliegen – wie dies üblicherweise der Fall ist – bilden die passiv gedehnten Muskelzellanteile das sog. „taut band“, das als Strang im Muskel palpabel ist (Abb. 6).

Der Triggerpunkt besteht somit aus einer Ansammlung von Kontraktionsknoten, die sich im Bereich der Endplatten des Muskels befinden. Die Kontraktionsknoten komprimieren benachbarte Kapillaren und steigern so die Ischämie. Die Ischämie wiederum setzt Bradykinin und andere sensibilisierende Substanzen frei – was die Druckschmerzhaftigkeit des Triggerpunkts erklärt – und verstärkt die Dysfunktion der Endplatte. Durch intramuskuläre Messung des pO_2 mit einer nadelförmigen Elektrode konnte in einer Ansammlung von Triggerpunkten tatsächlich eine extreme Hypoxie nachgewiesen werden [13]. Die Endplattenhypothese der Triggerpunktentstehung ist in wichtigen Teilaspekten belegt (SEA und pO_2 -Mangel), jedoch bleiben noch einige Fragen offen, so daß der gesamte Komplex noch nicht als abgeschlossen angesehen werden kann.

Das Schmerz-Spasmus-Schmerz Fehlkonzept

Eine weitverbreitete Hypothese besagt, daß Muskelschmerzen Spasmen im

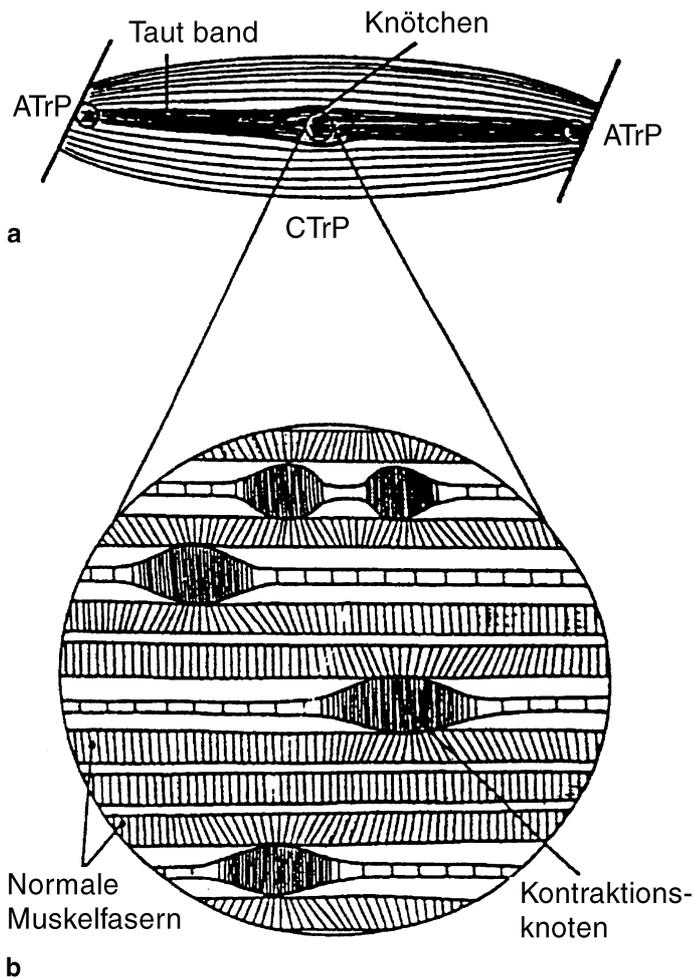


Abb. 6a, b ▲ Struktur eines Triggerpunkts (TrP). Der TrP besteht aus mehreren Kontraktionsknoten, die zusammen ein palpables Knötchen bilden und alle im Bereich von neuromuskulären Endplatten liegen (meist in der Mitte der Muskelfasern). Die Anteile der Muskelzelle außerhalb der Kontraktionsknoten werden passiv gedehnt und bilden das sog. taut band. Der TrP befindet sich im Zentrum dieses angespannten Bündels von Muskelfasern und bildet hier den zentralen TrP (CTrP). Durch den ständigen Zug des taut band an der Insertionsstelle des Muskels kann sich hier eine schmerzhafte Tendinose bilden, der sog. „attachment TrP“ (ATrP; mit freundlicher Genehmigung von D. G. Simons, Covington, GA, USA)

schmerzenden Muskel auslösen, die ihrerseits die Schmerzen weiter verstärken, da sie über eine Gefäßkompression zur Ischämie führen. Der Muskel muß sich dann unter ischämischen Bedingungen kontrahieren, was Schmerz erzeugt. Neurophysiologisch ausgedrückt soll dieser Teufelskreis hauptsächlich in einer reflektorischen Aktivierung der α -Motoneuronen durch die Nozizeptoren des homonymen Muskels bestehen (Abb. 7).

Nach den verfügbaren experimentellen Daten zu urteilen, hat das Schmerz-Spasmus-Schmerz-Konzept keine solide Grundlage. Triftige Gegenargumente bestehen darin, daß der schmerzhafte verspannte Muskel häufig

keine erhöhte EMG-Aktivität aufweist, was bei Aktivierung der α -Motoneuronen der Fall sein müßte. Ferner zeigen Tierexperimente, daß die den schmerzhaften Muskel versorgenden Motoneurone nicht immer erregt sind, sondern oft eine Hemmung zeigen (s. unten).

Die Registrierung der Impulsaktivität einzelner α -Motoneuronen des M. gastrocnemius-soleus während schmerzhafter Reizung des Muskels im Tierversuch hat gezeigt, daß die Entladungsrate vieler Motoneuronen während der Reizung abfiel bzw. eine Hyperpolarisation als Zeichen der Hemmung auftrat. (Der M. gastrocnemius wird in der Physiologie als Extensor angesehen, da er den Winkel zwischen Unterschenkel

und Fußrücken vergrößert und gegen die Schwerkraft wirkt; während er in der Anatomie als Plantar-Flexor bezeichnet wird. In diesem Artikel wird die physiologische Kennzeichnung verwendet). In α -Motoneuronen von Flexormuskeln wurde zwar oft eine Depolarisation als Hinweis auf eine Aktivierung gefunden, dieser Befund war aber nicht in allen Flexoren vorhanden [70].

Es ist daher festzuhalten, daß Extensormotoneuronen bei schmerzhafter Reizung des homonymen Muskels oft eine Hemmung zeigen. Dieser Befund steht im direkten Gegensatz zum Schmerz-Spasmus-Schmerz-Konzept, das schmerzbedingte Spasmen auch für Extensoren postuliert. Ebenso gab es in den Tierexperimenten auch Flexormotoneuronen, die eine Hemmung zeigten. Diese Variabilität der Reaktionen spricht gegen die Existenz eines Reflexbogens, der stereotyp in Motoneuronen schmerzbedingte Aktivierungen auslöst.

Auf der anderen Seite kann eine Erregung von Muskelnozizeptoren durchaus zu einer Verstärkung motorischer Reflexe führen. Im Tierexperiment bewirkt ein kurzer Impulseinstrom über unmyelinisierte Muskelafferenzen eine Steigerung des durch einen Hautreiz ausgelösten Flexorreflexes. Der Flexorreflex ist der bekannte Schutzreflex, der durch Beugung der Extremitäten die gereizte Hautstelle aus dem Bereich des Schmerzreizes entfernt. Die Verstärkung des Flexorreflexes hielt deutlich länger an als die durch einen Impuleinstrom aus der Haut verursachte, d.h. ein Impuleinstrom aus Muskelnozizeptoren zum Rückenmark steigerte die Empfindlichkeit der Hinterhornneuronen stärker als dies ein Impuleinstrom in Hautnozizeptoren tat [122]. Langanhaltende Reflexverstärkungen wurden auch nach intrathekalen Gabe von SP und CGRP gefunden [125]. Eine Aktivierung von NMDA-Rezeptoren scheint bei diesem Effekt mitbeteiligt zu sein [124].

Modernere Konzepte spinaler Reflexe betonen, daß Muskelaferenzen sowohl erregende als auch hemmende Verbindungen zu den Motoneuronen von Flexoren und Extensoren besitzen. Die Richtung ihrer Wirkung auf die Motoneuronen wird über absteigende motorische Bahnen aus höheren Zentren kontrolliert, inklusive dem motorischen Kortex (Abb. 7) (Übersicht bei

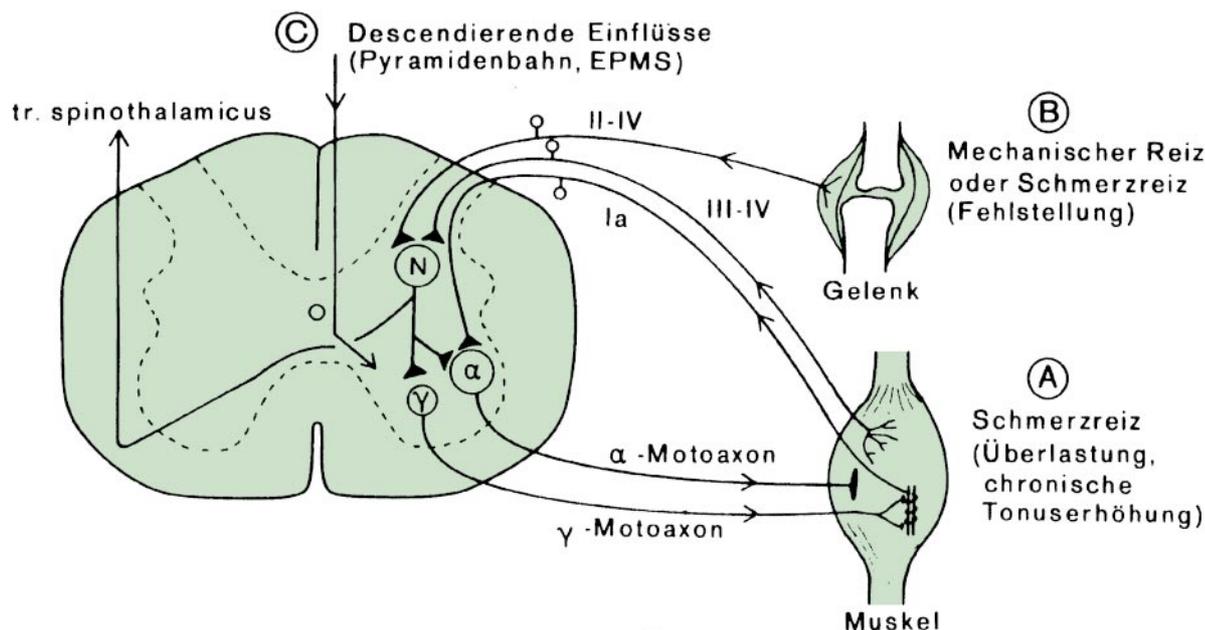


Abb. 7 ▲ Verschaltung von Muskel- und Gelenkafferenzen mit spinalen Motoneuronen. Der Weg A wird oft als Grundlage für das (falsche) Schmerz-Spasmus-Schmerz-Konzept angeführt: Ein muskulärer Schmerzreiz aktiviert Muskelnosizeptoren, die wiederum über Interneuronen (N) die homonymen α -Motoneuronen aktivieren, die den Muskel zur Kontraktion bringen. Bei längerer Dauer und höherer Kraftentwicklung werden die Bedingungen für die Kontraktionen ischämisch, was die Entladungen der Nozizeptoren steigert und einen Circulus vitiosus schließt. Derselbe Zyklus kann theoretisch auch über γ -Motoneuronen und die Muskelspindelschleife ausgelöst werden, die ebenfalls durch die Muskelnosizeptoren erregt werden. Der Weg B ist besser gesichert; er deutet an, daß von benachbarten Gelenken erregende Einflüsse auf die α -Motoneuronen ausgehen. Über den Weg C können descendierende motorische Bahnen zu einer Daueraktivierung der Motoneuronen führen. EPMS extrapyramidal motorisches System; Ia afferente Fasern von primären Endigungen von Muskelspindeln; II-IV afferente Fasern von nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Rezeptoren in der Gelenkkapsel; III-IV afferente Fasern von nozizeptiven freien Nervenendigungen im Muskel

Schomburg [104]. Ähnliche Überlegungen gelten auch für die Kaumuskulatur, die ansonsten im Vergleich mit den Extremitätenmuskeln viele Unterschiede in der zentralen Verschaltung aufweist. So zeigt die schmerzhaft Kaumuskulatur von Patienten mit Myoarthropathien des Kausystems keine erhöhte EMG-Aktivität [79]. In ihrem Überblick über Schmerzmechanismen in der Kaumuskulatur kommen Lund et al. zu dem Schluß, daß für Schmerzen in der Kaumuskulatur das Schmerz-Spasmus-Schmerz-Konzept nicht zutrifft [79].

Nach Berichten in der älteren klinischen Literatur sollen die Rigidität bei Morbus Parkinson und schmerzhaft Spasmen, die rheumatische Leiden und das Stiff-man-Syndrom begleiten, auf die erhöhte Aktivität von γ -Motoneuronen zurückzuführen sein [12, 28, 90]. Es wird angenommen, daß die gesteigerte Aktivität in den γ -Motoneuronen zu einer erhöhten Entladungsfrequenz in den afferenten Fasern der Muskelspindeln führt, die dann über ihre Afferen-

zen die α -Motoneuronen aktivieren. Über diesen Mechanismus kann theoretisch der gleiche Teufelskreis ausgelöst werden, der oben im Zusammenhang mit den α -Motoneuronen beschrieben wurde, falls die über die Muskelspindelafferenzen bewirkte Aktivierung der α -Motoneuronen stark genug ist, um Kontraktionen unter Ischämie auszulösen (Abb. 7).

Die Mitbeteiligung von γ -Motoneuron-Reflexen bei Muskelverspannungen wird allerdings von einigen Autoren entschieden abgelehnt (Übersicht bei Burke [17]). In der Literatur wurde sowohl über erregende als auch hemmende Einflüsse der Muskelnosizeptoren auf γ -Motoneuronen berichtet [4, 33, 116]. Offenbar läßt sich das Flexorreflexkonzept (Aktivierung der Flexoren und Hemmung der Extensoren durch Nozizeptoraktivität) nicht auf das γ -System anwenden [4].

In der Arbeitsgruppe des Autors wurde im Tierexperiment die Wirkung einer experimentellen Myositis auf die

Aktivität von homonymen γ -Motoneuronen untersucht [88]. Im Gegensatz zur obigen Hypothese, die eine Steigerung der γ -Aktivität bei Myositis postulierte, war die Aktivität der γ -Motoneuronen nach einer vorübergehenden Aktivierungsphase für die gesamte Dauer der Entzündung (2–10 h) signifikant vermindert (Abb. 8). Diese Daten sprechen dafür, daß im Fall einer primären muskulären Schmerzquelle der betroffene Muskel eher ruhiggestellt und nicht verspannt wird.

Eine Möglichkeit für die Auslösung von Muskelverspannungen besteht offensichtlich in der schmerzhaften Reizung eines anderen Muskels. So zeigten systematische EMG-Messungen, daß ein nozizeptiver Impulseinstrom aus einem Muskel einen Spasmus in anderen Muskeln auslösen kann. Ein Beispiel für diesen Mechanismus ist in Abb. 9 dargestellt: Schmerzhafter Druck auf einen Triggerpunkt im M. infraspinatus löste einen Spasmus im anterioren Anteil des M. deltoideus aus [50]. Deshalb kann die obige Folgerung, daß durch einen Schmerzreiz in einem Muskel dieser Muskel reflektorisch eher ruhiggestellt als verspannt wird, durch die Aussage ergänzt werden, daß der Schmerzreiz in anderen Muskeln Verspannungen auslösen kann.

Reflexe aus Gelenken

Daß Gelenkrezeptoren unter bestimmten Bedingungen Spasmen in der benachbarten Muskulatur auslösen kön-

nen, wird als gesichert angesehen. Neuropsychologische Ergebnisse zeigen, daß zumindest ein Teil der Verbindungen zwischen Gelenkafferenzen und α -Motoneuronen im Rückenmark erregend ist [104]. Experimentell wurde gezeigt, daß die elektrische Reizung der dünnen und mittleren Gelenkafferenzen (Gruppe II-IV; Abb. 7) sowie eine Entzündung des Kniegelenks den Flexorreflex benachbarter Muskeln fördern können [37, 43]. Ebenso wurde bei einer pathologischen Läsion eines Gelenks eine länger dauernde Zunahme der α -Aktivität in einem Teil der Neuronen benachbarter Muskeln beobachtet [40, 49]. Eine Hemmung kommt allerdings ebenfalls vor (s. unten).

Reflexhemmung

Schon seit langer Zeit gibt es klinische Fallberichte, in denen als Folge von Läsionen des muskuloskelettalen Systems eine Muskelhemmung beschrieben wurde. Ein klassisches Beispiel stellt das Chassaignac-Syndrom dar, das durch eine akute Paralyse der Armmuskeln bei Kindern nach einer schmerzhaften Subluxation des Radiusköpfchens gekennzeichnet ist [21].

Der Vorgang der reflektorischen Muskelhemmung bis hin zur Atrophie ist bei Patienten eingehend untersucht worden [110, 114]. Zu beachten ist hierbei, daß es sich um eine echte reflektorische Hemmung von Motoneuronen handelt und nicht nur um die Unterdrückung eines aktivierenden Einflusses. Im letzteren Fall käme es kaum zu einer Atrophie.

Ein bekanntes Beispiel einer solchen reflektorischen Hemmung ist die Schwäche des *M. quadriceps femoris* als Folge einer Operation des Kniegelenks. Klinisch-experimentelle Daten zeigen, daß die Aktivierung von Gelenkmechanorezeptoren ausreicht, um den Reflex auszulösen, d.h. eine Aktivierung von Nozizeptoren ist nicht erforderlich [27, 114]. Wie oben erwähnt, bilden wahrscheinlich dünne und mittlere nicht-nozizeptive Fasern aus dem Gelenk den afferenten Ast des Reflexbogens, der über inhibitorische Interneuronen die Motoneuronen hemmt. Normalerweise begrenzen diese Afferenzen die Streckbewegungen eines Gelenks, indem sie die Extensormuskeln hemmen, wenn das Gelenk seine physiologische Endstellung

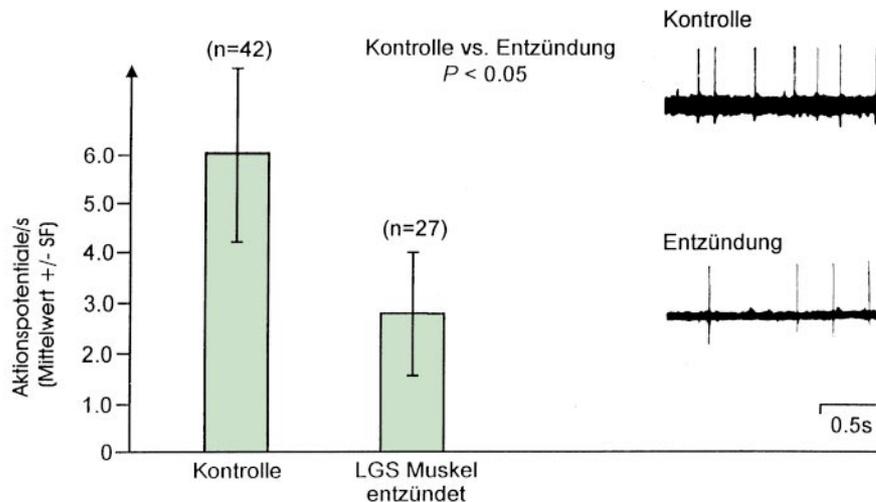


Abb. 8 ▲ Effekt einer experimentellen Myositis auf die Entladungsrates einzelner γ -Motoneuronen. Die akute Myositis wurde im lateralen Kopf des *M. gastrocnemius-soleus* (LGS) ausgelöst; die Registrierung der Impulsaktivität der γ -Motoneuronen erfolgte vom Nerv zum synergistischen medialen Kopf des *M. gastrocnemius* (MG) und ist als Frequenz der Aktionspotentiale auf der Ordinate abgetragen. Linker Balken γ -Aktivität in Tieren ohne Myositis (Kontrolle), rechter Balken Aktivität in Myosistieren einige Stunden nach Auslösung der Entzündung. In Tieren mit einer Myositis war die γ -Aktivität zum synergistischen Kopf des entzündeten Muskels signifikant erniedrigt. Die Originalregistrierungen zeigen Beispiele der Aktivität in einzelnen γ -Motoneuronen in Kontroll- und Myosistieren [88]

erreicht [104]. Der Reflex ist nicht nozizeptiv, er ist lokomotorischer Natur und hat den Zweck, während des Gehens die extensorische Bewegung zu beenden und gleichzeitig die Kontraktion der Flexoren einzuleiten.

Es gibt klinische Hinweise darauf, daß die schmerzhafte Fehlfunktion eines Muskels zu einer Überlastung eines anderen Muskels führen kann, der wiederum einen 3. Muskel beeinflussen kann. Diese Kaskade von Ereignissen wurde von Lewit als Kettenmyose bezeichnet [77]. Ein möglicher Mechanismus besteht darin, daß eine Überlastung des ersten Muskels die Bildung von myofaszialen Triggerpunkten in diesem Muskel verursacht. Der nozizeptive Impulseinstrom aus den Triggerpunkten wird diesen Muskel hemmen, was dann einen 2. Muskel überlasten würde, der die Schwäche des 1. Muskels zu kompensieren hätte. Die Überlastung des 2. Muskels ist schmerzhaft; darum wird dieser Muskel gehemmt, was einen 3. Muskel ins Spiel bringt. So kann sich die Fehlfunktion eines Muskels über mehrere Muskeln ausbreiten.

Derzeit gibt es kein allgemein anerkanntes Konzept, das erklären könnte, wann Muskeln auf eine Verletzung mit einer Verspannung oder Hemmung

reagieren. Klinische Erfahrungen lassen vermuten, daß statische (posturale) Muskeln eher zur Überaktivität (Spasmus) neigen, und phasische (lokomotorische) eher zur Hemmung [76]. Eine andere Verallgemeinerung des komplizierten Geschehens besagt, daß schmerzhafte Muskeln eher gehemmt werden, während jene Muskeln, die den geschädigten Muskel vor schmerzhaften Bewegungen schützen, eher Verspannungen entwickeln [14].

Supraspinale Mechanismen

Eine weitere mögliche Erklärung für Muskelverspannungen besteht darin, daß Spasmen mit erhöhter EMG-Aktivität durch eine dauernde Aktivierung von absteigenden motorischen Bahnen verursacht werden. Eine solche descendierende Aktivierung kann als Reaktion auf psychischen Streß oder aufgrund mangelnder motorischer Kontrolle auftreten. Bei manchen Patienten liegen auch angeborene oder erworbene Fehlhaltungen (z.B. der Wirbelsäule) vor, die zu einer muskulären Dysbalance zwischen Agonisten und Antagonisten führen können. Die aus der Dysbalance resultierende Überlastung wird oft erst nach mehreren Jahren beim Auftreten zusätzlicher aktivierender

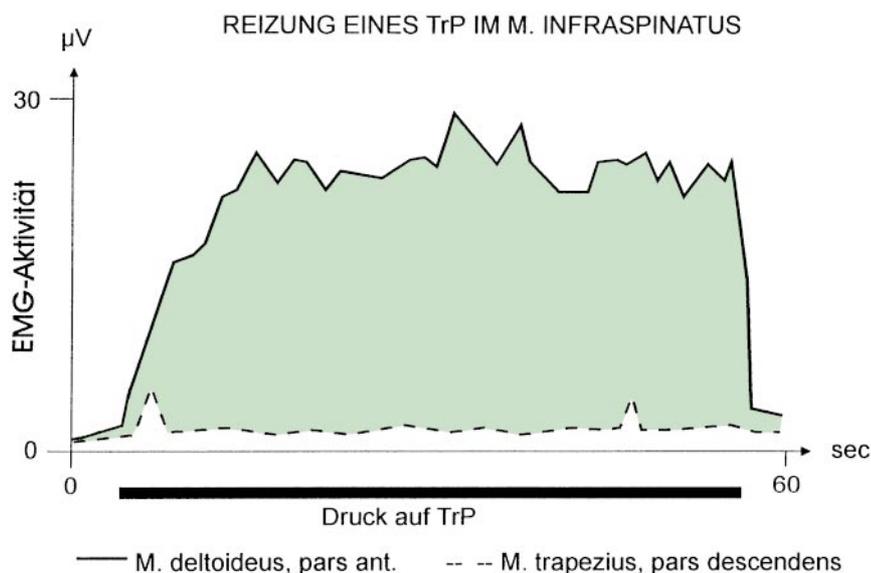


Abb.9 ▲ Auslösung eines Muskelspasmus im anterioren M. deltoideus durch schmerzhaften Druck auf einen Triggerpunkt im M. infraspinatus. Das Ausmaß der EMG-Aktivität ist auf der Ordinate, die Zeit auf der Abszisse abgetragen. Der Balken unterhalb der Abszisse markiert die Dauer der Stimulation des Triggerpunkts im M. infraspinatus durch Fingerdruck. Der M. deltoideus (durchgezogene Linie) zeigt eine unwillkürliche Aktivitätssteigerung im Sinn eines Spasmus, während der kraniale Teil des M. trapezius (gestrichelte Linie) nicht reagiert (mit freundlicher Genehmigung von Barbara Headley, Boulder, CO, USA)

Faktoren (Erkrankungen, physische oder psychische Belastungen) als schmerzhafte Verspannung manifest [83].

Als Schlußfolgerung aus diesen Ausführungen über Muskelverspannungen ergibt sich, daß chronische Spasmen vermutlich nicht – wie im Schmerz-Spasmus-Schmerz-Konzept angenommen – von einer Verletzung des verspannten Muskels selbst herrühren. Die wirklichen Ursachen für die Verspannungen liegen wahrscheinlich außerhalb des Muskels. Eine Behandlung der Muskelverspannung sollte daher nicht auf den verspannten Muskel beschränkt sein.

Hypothesen zum Übergang des akuten in den chronischen Schmerz

Der chronische Schmerz wird allgemein als ein Schmerz definiert, der über den normalen Heilungszeitraum hinaus persistiert. Für die Praxis wird vorgeschlagen, daß ein Schmerz, der länger als 6 Monate anhält, als chronischer Schmerz anzusehen ist [89].

Der akute Muskelschmerz erfüllt seine Schutzfunktion auch durch die Aktivierung von muskulären Reflexen, die der Immobilisierung und Heilung der verletzten Stelle dienen. Die den

chronischen Muskel- und Gelenkschmerz manchmal begleitenden Muskelspasmen verringern den Schmerz nicht, sondern verstärken die Beschwerden. Oft werden sie zum Hauptleiden des Patienten.

Von den vermutlich zahlreichen Faktoren, die für den Übergang vom akuten zum chronischen Muskelschmerz verantwortlich sind, werden im folgenden einige diskutiert.

Neuroplastizität

Unter neuroplastischen Veränderungen werden lang dauernde Abweichungen von der normalen Funktion von Nervenzellen verstanden, die von einem Impuleinstrom aus der Körperperipherie oder anderen Gebieten des ZNS ausgelöst werden [23, 115]. Es wird allgemein angenommen, daß neuroplastische Veränderungen als funktionelle Änderungen beginnen (z.B. als Erregbarkeitssteigerung), die später in Form von strukturellen Umbauprozessen (z.B. in Form von axonalen Sprossungen, Umbau von Synapsen) dauerhaft fixiert werden.

Für die Steigerung der Erregbarkeit spielen der Einstrom von Kalziumionen (z.B. durch NMDA-Kanäle) und die verstärkte Expression bestimmter

immediate-early genes (IEGs) im Zellkern eine entscheidende Rolle. Die IEGs sind innerhalb weniger Stunden nach dem Impuleinstrom nachweisbar exprimiert; sie führen zur Bildung von Transkriptionsfaktoren wie z.B. c-Fos, die an eine andere Stelle des Genoms wandern und dort die Synthese bestimmter Neuropeptide und Proteine steigern [94, 99]. Diese primär funktionellen Veränderungen werden sehr schnell in Form von strukturellen Veränderungen fixiert, z.B. durch eine Zunahme der Größe und Zahl der synaptischen Kontakte [111]. Eine Synapse mit vergrößerten Kontaktflächen übermittelt Informationen effizienter, d.h. das postsynaptische Neuron wird stärker erregt. Falls solche synaptischen Veränderungen auch bei Patienten im nozizeptiven System auftreten, könnten sie bei Einwirkung eines Schmerzreizes verstärkte Schmerzempfindungen im Sinn einer Hyperalgesie auslösen.

Störungen des deszendierenden antinozizeptiven Systems

Tierexperimentelle Daten zeigen, daß spinale sensible Neuronen, die Informationen von Nozizeptoren der tiefen Gewebe verarbeiten, einem starken inhibitorischen Einfluß unterworfen sind, der seinen Ursprung in supraspinalen Zentren hat (sog. deszendierendes antinozizeptives System [7, 127]). Das System ist normalerweise ständig aktiv und dämpft so tonisch die Ruheaktivität und die Erregbarkeit von Hinterhornneuronen, die Tiefenschmerz vermitteln. Es ist denkbar, daß eine Fehlfunktion dieses Systems zu chronischen und generalisierten Schmerzempfindungen in tiefen Geweben führen kann, ohne daß dort eine Läsion vorhanden ist. Solche generalisierten Muskelschmerzen sind das Hauptsymptom bei Fibromyalgiepatienten. Eine Fehlfunktion des antinozizeptiven Systems ist daher eine der möglichen Ursachen der Schmerzen bei Fibromyalgie [52].

Eine zentralnervöse Störung als Ursache der Fibromyalgie wird auch dadurch nahegelegt, daß bei den Patienten eine Störung des Serotoninstoffwechsels festgestellt wurde und im Liquor cerebrospinalis eine erhöhte Konzentration von SP besteht [101, 120]. Besonders der erstere Befund würde die Annahme einer Störung des antinozizeptiven Sy-

stems stützen, da Serotonin einer der Transmitter in diesem System ist.

Wenn Überlegungen zur Pathogenese der Fibromyalgie angestellt werden, muß berücksichtigt werden, daß es neben dem deszendierenden antinozizeptiven System auch ein deszendierendes schmerzförderndes System im Rückenmark gibt, das seinen Ursprung ebenfalls in supraspinalen Zentren (der Medulla oblongata) hat [38, 81]. Eine Aktivierung dieses Bahnsystems könnte ebenso wie eine pathologische Hemmung der Antinozizeption zu diffusen Tiefenschmerzen führen, wie sie Fibromyalgiepatienten angeben. Wenn sich diese noch etwas spekulative Interpretation der vorliegenden Befunde in der Zukunft bestätigen sollte, wäre die Fibromyalgie als eine Schmerzkrankheit anzusehen, deren Ursache in einer Störung der zentralnervösen Schmerzverarbeitung liegt.

Literatur

1. Akopian AN, Sivilotti L, Wood JN (1996) **A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons.** *Nature* 379:257
2. Aldridge R, Cady EB, Jones DA (1986) **Muscle pain after exercise is linked with an inorganic phosphate increase as shown by ³¹P NMR.** *Biosci Rep* 6:663
3. Andres KH, Düring M von, Schmidt RF (1985) **Sensory innervation of the Achilles tendon by group III and IV afferent fibers.** *Anat Embryol* 172:145
4. Appelberg B, Hulliger M, Johansson H, Sojka P (1983) **Actions on gamma-motoneurons elicited by electrical stimulation of group III muscle afferent fibres in the hind limb of the cat.** *J Physiol Lond.* 335:275
5. Baldissera F, Cavallari P, Dworzak F (1991) **Cramps: a sign of motoneurone „bistability“ in a human patient.** *Neurosci Lett* 133:303
6. Baranauskas G, Nistri A (1998) **Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms.** *Prog Neurobiol* 54:349
7. Basbaum AI, Fields HL (1984) **Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry.** *Ann Rev Neurosci* 7:309
8. Besson JM, Chaouch A (1987) **Peripheral and spinal mechanisms of nociception.** *Physiol Rev* 67:67
9. Bettler B, Mülle C (1995) **Review: neurotransmitter receptors. II. AMPA and kainate receptors.** *Neuropharmacology* 34:123
10. Bliss TV, Collingridge GL (1993) **A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus.** *Nature* 361:31
11. Bobbert MF, Hollander AP, Huijing PA (1986) **Factors in delayed onset muscular soreness of man.** *Med Sci Sports Exerc* 18:75
12. Brochowski G (1962) **Die schmerzhaften Muskelkontrakturen bei rheumatischen Erkrankungen und deren Behandlung.** *Schweiz Rundsch Med Praxis* 31:790
13. Brückle W, Suckfüll M, Fleckenstein W, Weiss C, Müller W (1990) **Gewebe-pO₂-Messung in der verspannten Rückenmuskulatur (M. erector spinae).** *Z Rheumatol* 49:208
14. Brügger A (1984) **Neurologische und morphologische Grundlagen der sogenannten rheumatischen Schmerzen – ein Beitrag zum Verständnis der Funktionskrankheiten.** In: Berger F, Gerstenbrand F, Lewit K (Hrsg) **Schmerzstudien 6, Schmerz und Bewegungssystem.** Fischer, Stuttgart New York, S 56
15. Buck SH, Walsh JH, Yamamura HI, Burks TF (1982) **Neuropeptides in sensory neurons.** *Life Sci* 30:1857
16. Burgess PR, Perl ER (1973) **Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors.** In: Iggo A (ed) **Handbook of sensory physiology, Somatosensory system,** vol II. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 29
17. Burke D (1983) **Critical examination of the case for or against fusimotor involvement in disorders of muscle tone.** In: Desmedt JE (ed) **Advances in neurology 39. Motor control mechanisms in health and disease.** Raven Press, New York, p 133
18. Burnstock G, Wood JN (1996) **Purinergic receptors: their role in nociception and primary afferent neurotransmission.** *Curr Opin Neurobiol* 6:526
19. Celander O, Folkow B (1953) **The nature and distribution of afferent fibres provided with the axon reflex arrangement.** *Acta Physiol Scand* 29:359
20. Cesare P, McNaughton P (1997) **Peripheral pain mechanisms.** *Curr Opin Neurobiol* 7:493
21. Chassaignac CME (1856) **De la paralysie douloureuse des jeunes enfants.** *Arch Gén Méd* 5:653
22. Clarkson PM, Tremblay I (1988) **Exercise-induced muscle damage, repair, and adaptation in humans.** *J Appl Physiol* 65:1
23. Coderre TL, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R (1993) **Contribution of central neuroplasticity to pathological pain.** *Pain* 52:259
24. Coffman JD (1966) **The effect of aspirin on pain and hand blood flow responses to intra-arterial injection of bradykinin in man.** *Clin Pharmacol Ther* 7:26
25. Cook SP, Vulchanova L, Hargreaves KM, Elde R, McCleskey EW (1997) **Distinct ATP receptors on pain-sensing and stretch-sensing neurons.** *Nature* 387:505
26. Cooper BY (1993) **Contribution of edema to the sensitization of high-threshold mechanoreceptors of the goat palatal mucosa.** *J Neurophysiol* 70:512
27. DeAndrade JR, Grant C, Dixon ASJ (1965) **Joint distension and reflex muscle inhibition in the knee.** *J Bone Joint Surg* 47:313
28. Dietrichson P (1971) **Tonic ankle reflex in parkinsonian rigidity and in spasticity.** *Acta Neurol Scand* 47:163
29. Dougherty PM, Willis WD (1991) **Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P.** *Pain* 47:85
30. Dougherty PM, Palecek J, Paleckova V, Sorkin LS, Willis WD (1992) **The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neurons by mechanical, chemical, thermal, and electrical stimuli.** *J Neurosci* 12:3025
31. Duggan AW, Hendry IA, Morton CR, Hutchison WD, Zhao, ZQ (1988) **Cutaneous stimuli releasing immunoreactive substance P in the dorsal horn of the cat.** *Brain Res* 451:261
32. Eccles LC, Eccles RM, Lundberg A (1957) **Synaptic actions on motoneurons caused by impulses in Golgi tendon organ afferents.** *J Physiol Lond.* 138:227
33. Ellaway PH, Murphy PR, Tripathi A (1982) **Closely coupled excitation of gamma-motoneurons by group III muscle afferents with low mechanical threshold in the cat.** *J Physiol Lond.* 331:481
34. Evans WJ (1987) **Exercise-induced skeletal muscle damage.** *Phys Sportsmed* 15:89
35. Evans WJ, Meredith CN, Cannon JG (1986) **Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men.** *J Appl Physiol* 61:1864
36. Ferreira SH (1972) **Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia.** *Nature New Biol* 240:20
37. Ferrell WR, Wood L, Baxendale RH (1988) **The effect of acute joint inflammation on flexion reflex excitability in the decerebrate, low-spinal cat.** *Q J Exp Physiol* 73:95
38. Fields HL, Malick A, Bursstein R (1995) **Dorsal horn projection targets of ON and OFF cells in the rostral ventromedial medulla.** *J Neurophysiol* 74:1742
39. Franz M, Mense S (1975) **Muscle receptors with group IV afferent fibres responding to application of bradykinin.** *Brain Res* 92:369
40. Freeman MA, Wyke B (1967) **Articular reflexes at the ankle joint: an electromyographic study of normal and abnormal influences of ankle-joint mechanoreceptors upon reflex activity in the leg muscles.** *Br J Surg* 54:990
41. Fridén J, Seger J, Sjöström M (1983) **Adaptive response in human skeletal muscle subjected to prolonged eccentric training.** *Int J Sports Med* 4:177

42. Fridén J, Kjöllér U, Thornell L-E (1984) **Delayed muscle soreness and cytoskeletal alterations: an immunocytological study in man.** *Int J Sports Med* 5:15
43. Gardner E (1950) **Reflex muscular responses to stimulation of articular nerves in the cat.** *Am J Physiol* 161:133
44. Garthwaite J (1991) **Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system.** *Trends Neurosci* 14:60
45. Granit R (1950) **Reflex self-regulation of muscle contraction and autogenetic inhibition.** *J Neurophysiol* 13:351
46. Grigg P, Schaible H-G, Schmidt RF (1986) **Mechanical sensitivity of group III and IV afferents from posterior articular nerve in normal and inflamed cat knee.** *J Neurophysiol* 55:635
47. Häbler HJ, Jänig W, Koltzenburg M (1990) **Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat.** *J Physiol Lond.* 425:545
48. Handwerker H-O, Kilo S, Reeh PW (1991) **Unresponsive afferent nerve fibres in the sural nerve of the rat.** *J Physiol Lond.* 435:229
49. He X, Proske U, Schaible H-G, Schmidt RF (1988) **Acute inflammation of the knee joint in the cat alters responses of flexor motoneurons to leg movements.** *J Neurophysiol* 59:326
50. Headley BJ (1990) **EMG and myofascial pain.** *Clin Manag* 10:43
51. Headley PM, Grillner S (1990) **Excitatory amino acids and synaptic transmission: the evidence for a physiological function.** *Trends Pharmacol Sci* 11:205
52. Henriksson KG, Mense S (1994) **Pain and nociception in fibromyalgia: clinical and neurobiological considerations on aetiology and pathogenesis.** *Pain Rev* 1:245
53. Heppelmann B, Meßlinger K, Neiss WF, Schmidt RF (1995) **Fine sensory innervation of the knee joint capsule by group III and group IV nerve fibers in the cat.** *J Comp Neurol* 351:415
54. Hoheisel U, Mense S, Simons DG, Yu X-M (1993) **Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain?** *Neurosci Lett* 153:9
55. Hoheisel U, Koch K, Mense S (1994) **Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis.** *Pain* 59:111
56. Hoheisel U, Sander B, Mense S (1995) **Blockade of nitric oxide synthase differentially influences background activity and electrical excitability in rat dorsal horn neurons.** *Neurosci Lett* 188:143
57. Hoheisel U, Sander B, Mense S (1997) **Myositis-induced functional reorganization of the rat dorsal horn: effects of spinal superfusion with antagonists to neurokinin- and glutamate receptors.** *Pain* 69:219
58. Hoheisel U, Kaske A, Mense S (1998) **Relationship between substance P-immunoreactivity and neuronal activity in the rat spinal cord during acute and persistent myositis.** *Ann Anat [Suppl]* 180:56
59. Hubbard DR, Berkoff GM (1993) **Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity.** *Spine* 18:1803
60. Järholm U, Styf J, Suurkula M, Herberts P (1988) **Intramuscular pressure and muscle blood flow in supraspinatus.** *Eur J Appl Physiol* 58:219
61. Jensen K, Tuxen C, Pedersen-Bjergaard U, Jansen I, Edvinsson L, Olesen, J (1990) **Pain and tenderness in human temporal muscle induced by bradykinin and 5-hydroxytryptamine.** *Peptides* 11:1127
62. Joekes AM (1982) **Cramp: a review.** *J R Soc Med* 75:546
63. Jones DA, Newham DJ, Clarkson PM (1987) **Skeletal muscle stiffness and pain following eccentric exercise of the elbow flexors.** *Pain* 30:233
64. Jose PJ, Page DA, Wolstenholme BE, Williams TJ, Dumonde DC (1981) **Bradykinin-stimulated prostaglandin E2 production by endothelial cells and its modulation by anti-inflammatory compounds.** *Inflammation* 5:363
65. Ju G, Hökfelt T, Brodin E (1987) **Primary sensory neurons of the rat showing calcitonin gene-related peptide immunoreactivity and their relation to substance P-, somatostatin-, galanin-, vasoactive intestinal polypeptide- and cholecystokinin-immunoreactive ganglion cells.** *Cell Tissue Res* 247:417
66. Jurna I (1997) **Opioids and nonopioid analgesic agents: some aspects of central (spinal) and peripheral actions.** *Pain Rev* 4:205
67. Kaufman MP, Iwamoto GA, Longhurst JC, Mitchell JH (1982) **Effects of capsaicin and bradykinin on afferent fibers with ending in skeletal muscle.** *Circ Res* 50:133
68. Kidd BL, Morris VH, Urban L (1996) **Pathophysiology of joint pain.** *Ann Rheum Dis* 55:276
69. Kniffki K-D, Mense S, Schmidt RF (1978) **Responses of group IV afferent units from skeletal muscle to stretch, contraction and chemical stimulation.** *Exp Brain Res* 31:511
70. Kniffki K-D, Schomburg ED, Steffens H (1981) **Synaptic effects from chemically activated fine muscle afferents upon α -motoneurons in decerebrate and spinal cats.** *Brain Res* 206:361
71. Kumazawa T, Mizumura K (1977) **Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical, and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog.** *J Physiol Lond.* 273:179
72. Lawson SN, Crepps BA, Perl ER (1997) **Relationship of substance P to afferent characteristics of dorsal root ganglion neurones in guinea-pig.** *J Physiol Lond.* 505:177
73. Layzer RB (1985) **Neuromuscular manifestations of systemic disease.** Davis, Philadelphia
74. Layzer RB, Rowland LP (1971) **Cramps.** *N Engl J Med* 285:31
75. Le Greves P, Nyberg F, Terenius L, Hökfelt T (1985) **Calcitonin gene-related peptide is a potent inhibitor of substance P degradation.** *Eur J Pharmacol* 115:309
76. Lewit K (1984) **Muskelfehlsteuerung und Schmerz.** In: Berger F, Gerstenbrand F, Lewit K (Hrsg) *Schmerzstudien 6, Schmerz und Bewegungssystem.* Fischer, Stuttgart New York, S 88
77. Lewit K (1987) **Chain reactions in disturbed function of the motor system.** *Man Med* 3:27
78. Lindahl O (1961) **Experimental skin pain induced by injection of water-soluble substances in humans.** *Acta Physiol Scand* 51 [Suppl 179]:1
79. Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS (1991) **The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity.** *Can J Physiol Pharmacol* 69:683
80. Marchettini P, Simone DA, Caputi G, Ochoa JL (1996) **Pain from excitation of identified muscle nociceptors in humans.** *Brain Res* 740:109
81. McMahon SB, Wall PD (1988) **Descending excitation and inhibition of spinal cord lamina I projection neurons.** *J Neurophysiol* 59:1204
82. McMahon SB, Sykova E, Wall PD, Woolf CJ, Gibson SJ (1984) **Neurogenic extravasation and substance P levels are low in muscle as compared to skin in the rat hindlimb.** *Neurosci Lett* 52:235
83. Menninger H (1998) **Muskelferspannungen aus Sicht der Rheumatologie.** In: Ettl M, Kaeser HE (Hrsg) *Muskelferspannungen.* Thieme, Stuttgart New York, S 37
84. Mense S (1981) **Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E2.** *Brain Res* 225:95
85. Mense S (1982) **Reduction of the bradykinin-induced activation of feline group III and IV muscle receptors by acetylsalicylic acid.** *J Physiol Lond.* 326:269
86. Mense S (1997) **Pathophysiologic basis of muscle pain syndromes.** *Phys Med Rehab Clin North Am* 8:23
87. Mense S, Meyer H (1985) **Different types of slowly conducting afferent units in cat skeletal muscle and tendon.** *J Physiol Lond.* 363:403
88. Mense S, Skeppar P (1991) **Discharge behaviour of feline gamma-motoneurons following induction of an artificial myositis.** *Pain* 46:201
89. Merskey H, Bogduk N (1994) **Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms.** IASP Press, Seattle

90. Mertens HG, Ricker K (1968) **Übererregbarkeit der gamma-Motoneurone beim „stiff-man“ Syndrom.** *Klin Wochenschr* 46:33
91. Meßlinger K (1997) **Was ist ein Nozizeptor?** *Schmerz* 11:353
92. Mizumura K, Minagawa M, Tsujii Y, Kumazawa T (1990) **The effects of bradykinin agonists on visceral polymodal receptor activities.** *Pain* 40:221
93. Molander C, Ygge J, Dalsgaard C-J (1987) **Substance P-, somatostatin- and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity and fluoride resistant acid phosphatase-activity in relation to retrogradely labeled cutaneous, muscular and visceral primary sensory neurons in the rat.** *Neurosci Lett* 74:37
94. Morgan JI, Curran T (1989) **Stimulus-transcription coupling in neurons: role of cellular immediate-early genes.** *Trends Neurosci* 12:459
95. Nakanishi S, Masu M (1994) **Molecular diversity and functions of glutamate receptors.** *Ann Rev Biophys Biomol Struct* 23:319
96. Neugebauer V, Lücke T, Grubb B, Schaible H-G (1994) **The involvement of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptors in the responsiveness of rat spinal neurons with input from the chronically inflamed ankle.** *Neurosci Lett* 170:237
97. Newham DJ, Jones DA, Edwards RHT (1986) **Plasma creatine kinase changes after excentric and concentric contractions.** *Muscle Nerve* 9:59
98. Paintal AS (1960) **Functional analysis of group III afferent fibres of mammalian muscles.** *J Physiol Lond.* 152:250
99. Quinn JP (1996) **Neuronal-specific gene expression – the interaction of both positive and negative transcriptional regulators.** *Prog Neurobiol* 50:363
100. Reinert A, Kaske A, Mense S (1998) **Inflammation-induced increase in the density of neuropeptide-immunoreactive nerve endings in rat skeletal muscle.** *Exp Brain Res* 121:174
101. Russell IJ (1996) **Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia syndrome.** *J Musculoskel Pain* 4:61
102. Ryu PD, Gerber G, Murase K, Randic M (1988) **Calcitonin gene-related peptide enhances calcium current of rat dorsal root ganglion neurons and spinal excitatory synaptic transmission.** *Neurosci Lett* 89:305
103. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk HE, Handwerker H-O (1995) **Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin.** *J Neurosci* 15:333
104. Schomburg ED (1990) **Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control.** *Neurosci Res* 7:265
105. Schwane JA, Watrous BG, Johnson SR (1983) **Is lactic acid related to delayed-onset muscle soreness?** *Phys Sportsmed* 11:124
106. Sicuteri F (1967) **Vasoneuroactive substances and their implication in vascular pain.** In: Friedman AP (ed) **Research and Clinical Studies in Headache.** Karger, Basel New York, S 6
107. Sicuteri F, Franchi G, Fanciullacci M (1964) **Bradichinina e dolore da ischemia.** *Settim Med* 52:127
108. Simons DG (1996) **Clinical and etiological update of myofascial pain from trigger points.** *J Musculoskel Pain* 4:93
109. Simons DG (1997) **Triggerpunkte und Myogelose.** *Man Med* 35:290
110. Spencer JD, Hayes KC, Alexander IJ (1984) **Knee joint effusion and quadriceps reflex inhibition in man.** *Arch Phys Med Rehabil* 65:171
111. Sperry MA, Goshgarian HG (1993) **Ultrastructural changes in the rat phrenic nucleus developing within 2 h after cervical spinal cord hemisection.** *Exp Neurol* 120:233
112. Stacey MJ (1969) **Free nerve endings in skeletal muscle of the cat.** *J Anat* 105:231
113. Stein C, Millan MJ, Yassouridis A, Herz A (1988) **Antinociceptive effect of μ - and κ -agonists in inflammation are enhanced by a peripheral opioid receptor-specific mechanism.** *Eur J Pharmacol* 155:255
114. Stokes M, Young A (1984) **The contribution of reflex inhibition to arthrogenous muscle weakness.** *Clin Sci* 67:7
115. Sutula T, He X-X, Cavazos J, Scott G (1988) **Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity.** *Science* 239:1147
116. Tanji J, Kato M (1972) **The long-lasting effects of cutaneous and high-threshold muscle afferent volleys on semitendinosus gamma-motoneurons.** *Brain Res* 40:523
117. Travell JG, Simons DG (1983) **Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual.** Williams & Wilkins, Baltimore
118. Travell JG, Simons DG (1992) **Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual, the lower extremities,** vol 2. Williams & Wilkins, Baltimore, London
119. Treede R-D, Magerl W (1995) **Modern concepts of pain and hyperalgesia: beyond the polymodal C-nociceptor.** *News Physiol Sci* 10:216
120. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Käss E, Terenius L (1988) **Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis.** *Pain* 33:21
121. Vane JR (1971) **Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.** *Nature New Biol* 231:232
122. Wall PD, Woolf CJ (1984) **Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat.** *J Physiol Lond.* 356:443
123. Willis WD, Westlund KN (1997) **Neuro-anatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain.** *J Clin Neurophysiol* 14:2
124. Woolf CJ, Thompson SW (1991) **The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states.** *Pain* 44:293
125. Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z (1986) **Substance P and calcitonin gene-related peptide synergistically modulate the gain of the nociceptive flexor withdrawal reflex in the rat.** *Neurosci Lett* 66:226
126. Xu XJ, Dalsgaard CJ, Wiesenfeld-Hallin Z (1992) **Spinal substance P and N-methyl-D-aspartate receptors are coactivated in the induction of central sensitization of the nociceptive flexor reflex.** *Neuroscience* 51:641
127. Yu X-M, Mense S (1990) **Response properties and descending control of rat dorsal horn neurons with deep receptive fields.** *Neuroscience* 39:823